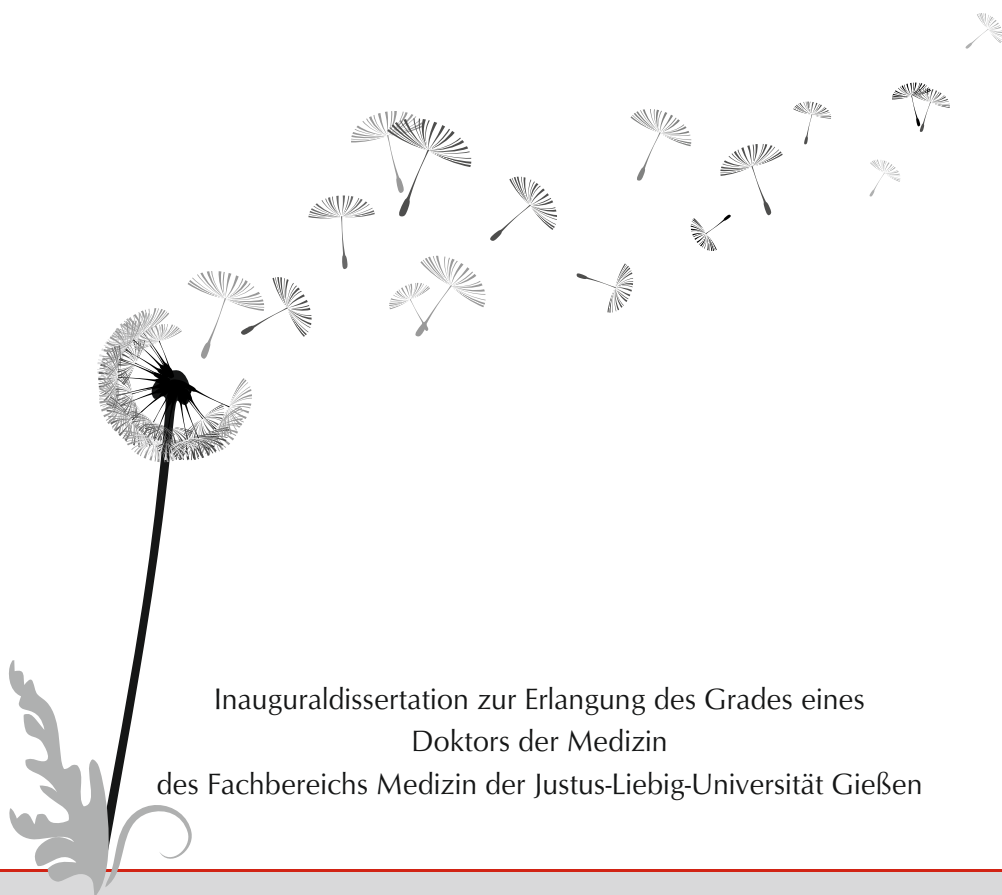


# Therapieerfahrungen und Monitoring von Omalizumab bei Kindern und Jugendlichen mit einem schweren allergischen Asthma bronchiale

---

**Annesuse Schmidt**



Inauguraldissertation zur Erlangung des Grades eines  
Doktors der Medizin  
des Fachbereichs Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen



*édition scientifique*  
**VVB LAUFERSWEILER VERLAG**

**Das Werk ist in allen seinen Teilen urheberrechtlich geschützt.**

**Die rechtliche Verantwortung für den gesamten Inhalt dieses Buches liegt ausschließlich bei den Autoren dieses Werkes.**

Jede Verwertung ist ohne schriftliche Zustimmung der Autoren oder des Verlages unzulässig. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung in und Verarbeitung durch elektronische Systeme.

1. Auflage 2015

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted, in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording, or otherwise, without the prior written permission of the Authors or the Publisher.

1<sup>st</sup> Edition 2015

© 2015 by VVB LAUFERSWEILER VERLAG, Giessen  
Printed in Germany



*édition scientifique*  
**VVB LAUFERSWEILER VERLAG**

STAUFENBERGRING 15, D-35396 GIESSEN  
Tel: 0641-5599888 Fax: 0641-5599890  
email: [redaktion@doktorverlag.de](mailto:redaktion@doktorverlag.de)

**[www.doktorverlag.de](http://www.doktorverlag.de)**

**Therapieerfahrungen und Monitoring von Omalizumab bei Kindern und  
Jugendlichen mit einem schweren allergischen Asthma bronchiale**

**Inauguraldissertation  
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin des Fachbereichs Medizin  
der Justus-Liebig-Universität Gießen**

**vorgelegt von**

**Annesuse Schmidt**  
**aus Idar-Oberstein**

**Gießen 2014**

**Aus dem Medizinischen Zentrum für Kinderheilkunde und Jugendmedizin  
der Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH, Standort Gießen**

**Abteilung Allgemeine Pädiatrie und Neonatologie**

**Leiter: Prof. Dr. med. Klaus-Peter Zimmer**

**Gutachter: Priv.-Doz. Dr. Jens-Oliver Steiß**

**Gutachter: Prof. Dr. Andreas Günther**

**Tag der Disputation: 11.03.2015**

**Widmung:**

**meinen Eltern und meiner Schwester**

## Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung .....	1
1.1 Asthma bronchiale.....	1
1.1.1 Definition.....	1
1.1.2 Epidemiologie.....	1
1.1.3 Klassifikation.....	2
1.1.4 Ätiologie .....	3
1.1.5 Pathogenese .....	4
1.1.6 Klinik.....	5
1.1.7 Diagnostik.....	5
1.1.8 Therapie .....	7
1.2 Pathophysiologie der IgE-Interaktion.....	9
1.3 Schweres Asthma .....	14
1.3.1 Hintergrund.....	14
1.3.2 Diagnose .....	15
1.3.3 Therapieoptionen .....	17
1.4 Omalizumab .....	17
1.4.1 Aufbau und Wirkungsweise .....	18
1.4.2 Indikationsstellung.....	19
1.4.3 Dosierung und klinische Pharmakologie .....	20
1.4.4 Nebenwirkungen.....	20
1.4.5 Therapiemonitoring .....	21
1.4.6 Effektivität .....	22
2. Fragestellung .....	25
3. Material und Methoden .....	26
3.1 Studiendesign und Patientenkollektiv .....	26
3.1.1 Studiensetting .....	26
3.1.2 Studienkriterien .....	26
3.1.3 Beschreibung des Patientenkollektivs .....	26
3.2 Methoden.....	30
3.2.1 Studienablauf.....	30
3.2.2 Therapiedurchführung .....	30
3.2.3 Anamnese und klinische Parameter .....	31
3.2.4 Der Asthmakontrolltest (ACT).....	32

3.2.5 Lungenfunktionsdiagnostik .....	34
3.2.6 Laborchemische Messung .....	36
3.2.6.1 ADVIA Centaur® Gesamt-IgE-Test .....	36
3.2.6.2 <i>recovery</i> ELISA® .....	38
3.2.7 Statistik .....	42
4. Ergebnisse .....	43
4.1 Patienten .....	43
4.2 Klinische Wirksamkeit und Exazerbationsrate .....	44
4.3 Veränderungen der Lebensqualität und Leistungsfähigkeit .....	45
4.4 Einfluss von Omalizumab auf Komorbiditäten .....	46
4.5 Asthmakontrolle .....	47
4.6 Wirkung von Omalizumab auf die Basismedikation .....	47
4.7 Verträglichkeit und Compliance .....	49
4.8 Veränderungen der Lungenfunktionswerte unter Therapie mit Omalizumab .....	50
4.9 Veränderung des IgE-Spiegels unter Anti-IgE-Therapie .....	52
4.9.1 Analyse des Serum-IgE mittels ADVIA Centaur® Gesamt-IgE-Test .....	52
4.9.2 Datenanalyse des <i>recovery</i> ELISA® .....	55
4.10 Dosisreduktion der Anti-IgE-Therapie .....	57
4.11 Verlauf des Asthma bronchiale nach Absetzen der Anti-IgE-Therapie .....	58
4.12 Übersichtstabelle .....	60
5. Diskussion .....	61
5.1 Klinische Effektivität der Anti-IgE-Therapie .....	61
5.1.1 Exazerbationen und Hospitalisierung .....	62
5.1.2 Lebensqualität und Leistungsfähigkeit .....	64
5.1.3 Komorbiditäten .....	65
5.1.4 Asthmakontrolle .....	67
5.1.5 Compliance .....	68
5.1.6 Lungenfunktion .....	69
5.2 Klinische Pharmakologie .....	71
5.2.1 Basismedikation .....	71
5.2.2 Dosierung .....	72
5.2.3 Anti-IgE-Therapie bei hohem Gesamt-IgE .....	74
5.3 Veränderungen des Immunglobulin E unter Therapie mit Omalizumab .....	75
5.4 Therapiemonitoring .....	81

5.5 Ausblick .....	87
5.6 Fazit.....	88
6. Zusammenfassung .....	90
6.1 Summary .....	91
7. Abkürzungsverzeichnis .....	92
8. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis.....	95
9. Literaturverzeichnis.....	97
10. Anhang .....	117
11. Publikationsverzeichnis.....	121
12. Erklärung zur Dissertation.....	123
13. Danksagung .....	124



## **1. Einleitung**

Asthma bronchiale ist eine „Volkskrankheit“, deren Bedeutung weltweit in den letzten Jahrzehnten stark zugenommen hat (Lingner, Schwartz & Schultz, 2007; WHO, 2007). Im Kindes- und Jugendalter ist es eine der häufigsten chronischen Erkrankungen (ISAAC Steering Committee, 1998; NVL, 2013; Steiß & Lindemann, 2009). Während leichte Asthmaformen inzwischen sehr gut therapiert werden können, stellt die Behandlung von schwerem persistierendem Asthma immer noch eine große Herausforderung dar. In den letzten Jahren hat sich der humanisierte monoklonale Anti-IgE-Antikörper Omalizumab erfolgreich in der Behandlung des schweren persistierenden allergischen Asthmas etabliert (NVL, 2013).

Die vorliegende Arbeit befasst sich mit den Möglichkeiten eines effektiven Therapiemonitorings von Omalizumab bei Kindern und Jugendlichen mit einem schweren allergischen Asthma bronchiale. Ein besonderer Fokus liegt auf den Veränderungen des IgE-Spiegels unter Therapie mit Omalizumab.

### **1.1 Asthma bronchiale**

#### **1.1.1 Definition**

Asthma bronchiale ist eine chronisch entzündliche Erkrankung der Atemwege, die mit einer bronchialen Hyperreagibilität einhergeht und durch eine anfallartig auftretende reversible Obstruktion der Atemwege gegen spezifische und unspezifische Stimuli charakterisiert wird. Die Erkrankung manifestiert sich vorwiegend im Kindes- und Jugendalter und kann dem atopischen Formenkreis zugeordnet werden. Typischerweise ist das klinische Erscheinungsbild durch Luftnot, Husten und einen expiratorischen Stridor gekennzeichnet (GINA, 2012; NVL, 2013; Steiß & Lindemann, 2007).

#### **1.1.2 Epidemiologie**

In Deutschland ist Asthma bronchiale die häufigste chronische Erkrankung im Kindesalter, wobei von der Gesamtbevölkerung 10 % der Kinder und 5 % der Erwachsenen betroffen sind (NVL, 2013). Die Erstmanifestation tritt bei 70 % vor dem fünften Lebensjahr auf (Steiß et al., 2013; Steiß & Lindemann, 2009). Nach Ergebnissen des Kinder- und Jugendgesundheits surveys des Robert-Koch-Instituts (KIGGS) liegt die Lebenszeitprävalenz im Alter von 0 bis 17 Jahren in Deutschland bei 4,7 % (Schlaud, Atzpodien & Thierfelder, 2007). Im Kindes- und Jugendalter zeigt sich eine zunehmende 12-Monats-Prävalenz mit steigendem Alter (Laussmann et al., 2012).

Laut der Weltgesundheitsorganisation sind weltweit 300 Millionen Menschen von Asthma bronchiale betroffen (Masoli et al., 2004; WHO, 2007). Mit der „Internationalen Study of Asthma and Allergies in Childhood“ (ISAAC) in den 90er Jahren wurden erstmalig in 56 Ländern internationale Unterschiede bezüglich der Asthmaprävalenz im Kindes- und Jugendalter erforscht. Dabei war die Prävalenz in Großbritannien am höchsten, hingegen in osteuropäischen Ländern sowie in Entwicklungsländern am niedrigsten. Deutschland befand sich, wie die meisten westlichen Länder, im oberen Drittel der Gruppe (ISAAC Steering Committee, 1998). In der Folgestudie war ein weltweiter Trend mit Zunahme der Asthmaprävalenz nachweisbar. Dagegen reduzierten sich internationale Prävalenzunterschiede (Asher et al., 2006). Schweres Asthma trat vorwiegend in Ländern mit niedrigem Entwicklungsstandard auf (Lai et al., 2009). Vermutlich lässt sich diese Entwicklung auf unterschiedliche hygienische Verhältnisse und Lebensweisen, Umweltfaktoren wie Luftverschmutzung, ein vermindertes Krankheitsbewusstsein sowie eine inadäquate Asthmakontrolle in diesen Ländern zurückführen (Lai et al., 2009; Steiß & Lindemann, 2007; Steiß & Lindemann, 2009).

Bis zum Jahre 2025 wird ein Anstieg der von Asthma betroffenen Menschen weltweit um 100 Millionen erwartet (Masoli et al., 2004). Pro Jahr sterben laut WHO 250 000 Menschen an Asthma, bevorzugt in Ländern mit niedrigem medizinischem Standard (WHO, 2007). In den Industrienationen ist in den letzten Jahrzehnten eine Reduktion der Mortalitätsrate sichtbar. Diese lag 2005 in Deutschland bei 1,9 pro 100 000 Einwohnern bei den 5- bis 34-Jährigen (Wijesinghe et al., 2009). Asthma hat einen erheblichen Einfluss auf die Lebensqualität und Ökonomie im Hinblick auf Arbeitswelt und Gesundheitssystem. Asthma bronchiale wird ein DALY (Disability-Adjusted Life Year) von 15 Millionen pro Jahr zugeschrieben, wobei ein DALY einen Verlust von einem Jahr Lebensqualität mit voller Gesundheit entspricht (WHO, 2007).

### **1.1.3 Klassifikation**

Asthma bronchiale wird formal nach Ätiologie, Kontrollierbarkeit und Schweregrad eingeteilt. Ätiologisch unterscheidet man zwei Formen des Asthmas: das bevorzugt allergisch bedingte extrinsische Asthma und das intrinsische Asthma (GINA, 2012). Prädisponiert für ein extrinsisches Asthma sind Personen mit atopischer Diathese. Insbesondere Kinder und Jugendliche sind von dieser Asthmaform betroffen. Das intrinsische Asthma ist meist infekassoziert, nicht selten findet sich eine Syntropie mit

nasaler Polyposis, Sinusitis, ASS-Intoleranz oder anderen NSAR (nichtsteroidalen Antirheumatika). Im Kindesalter ist diese Form eher selten. Daneben existieren häufig Mischformen, die ineinander übergehen (Buhl et al., 2006; NVL, 2013).

Die meist virusinduzierte obstruktive Bronchitis im Säuglings- und Kleinkindalter, heilt meist bis zum Schulalter aus und zeigt nur in wenigen Fällen einen Übergang in ein persistierendes Asthma bronchiale. Im Kleinkindalter erfolgt daher die Unterscheidung rezidivierender Atemwegsobstruktionen nach dem zeitlichen Verlauf in „episodic wheeze“ und „multi-trigger wheeze“. Bei ersterem handelt es sich um eine ausschließlich infektinduzierte episodische Atemwegsobstruktion. Das „multi-trigger wheeze“ wird durch verschiedene Triggerfaktoren bedingt und tritt auch in infektfreien Intervallen auf. Diese Form ist wahrscheinlich häufiger mit einem späteren Asthma bronchiale assoziiert (Steiß et al., 2013).

### **1.1.4 Ätiologie**

Die große Variationsbreite klinischer Ausprägung und Manifestation der Erkrankung lässt im Hinblick auf die Ätiologie eine große Heterogenität vermuten. Asthma bronchiale ist eine multifaktorielle Krankheit, zu deren Entstehung sowohl genetische Faktoren als auch exogene Umwelteinflüsse beitragen (Sitzmann, 2007; Steiß & Lindemann, 2007; Steiß & Lindemann, 2009).

Als eine der einflussreichsten Faktoren zur Entstehung von Asthma ist die Neigung zur vermehrten IgE-Produktion auf Umweltallergene, auch als Atopie bezeichnet, bekannt. Zum Formenkreis zählen das allergische Asthma, die Neurodermitis und die allergische Rhinokonjunktivitis. Liegt bereits eine dieser Erkrankungen beim Patienten selber oder den Eltern vor, besteht ein erhöhtes Risiko, ein Asthma bronchiale zu entwickeln (Laussmann et al., 2012; Steiß & Lindemann, 2007; Steiß & Lindemann, 2009). Kinder eines von Asthma betroffenen Elternteiles haben ein bis zu dreifach erhöhtes Risiko, an Asthma zu erkranken. Sind beide Elternteile betroffen, steigt das Risiko um das Sechsfache. Auch wird ein erhöhter maternaler Einfluss diskutiert (Laussmann et al., 2012; Litonjua et al., 1998). Neueren Studiengruppen ist es gelungen, einige Gensequenzen dem Krankheitsbild zuzuordnen. Die auf Chromosom 17 befindlichen Kandidatengene ORMDL3, GSDML und ZNFN1A3 scheinen in unterschiedlichster Weise in die Pathogenese des Asthmas einzugreifen (Depner, 2009; Kabesch, 2005; Moffatt et al., 2007). Das eine Asthma-Gen gibt es vermutlich nicht. Die Vielzahl an

Pathomechanismen und klinischen Manifestationsformen des Asthma bronchiale lassen auf einen „komplexen polygenen Vererbungsmodus“ schließen (Steiß & Lindemann, 2007; Steiß & Lindemann, 2009). Es sind eine Reihe exogener Faktoren bekannt, die das Auftreten von Asthma bronchiale begünstigen. Hierzu zählen das aktive und passive Rauchen sowie der Kontakt mit Inhalationsallergenen wie Tierhaaren, Hausstaubmilben, Pollen, Gräsern und Schimmelpilzen (Mak, Ho & Day, 2012; Mitchell et al., 2012; Steiß & Lindemann, 2007). Weitere Umweltfaktoren sind Luftverschmutzung, Feinstaubbelastung, Toxine, Nahrungsmittel und Arbeitsstoffe. Infekte spielen bei der Triggerung von Asthma eine große Rolle, ebenso können körperliche und psychische Belastungen Einfluss haben (Krämer, Möllemann & Behrendt, 2001; Steiß & Lindemann, 2009). Eine schützende Wirkung durch den Kontakt mit Mikroorganismen in der frühen Kindheit, wie sie in der Hygiene-Hypothese postuliert wird, konnte in der KiGGS-Studie nicht nachgewiesen werden (Laussmann et al., 2012; Strachan, 1989). Als signifikant protektiv erwies sich das Leben auf dem Land; Adipositas stellt einen negativ beeinflussenden Faktor dar (Laussmann et al., 2012).

### **1.1.5 Pathogenese**

Asthma bronchiale ist eine chronisch entzündliche Erkrankung mit bronchialer Hyperreagibilität und variabler Atemwegsobstruktion, die von verschiedenen Zellen und Mediatoren vermittelt wird. Beim allergischen Asthma steht ein Ungleichgewicht der  $T_H1/T_H2$ -Antwort, zugunsten der  $T_H2$ -Lymphozyten im Vordergrund, während beim intrinsischen Asthma endogene Stimuli die Entzündungskaskade initiieren (Miglino et al., 2012). Dieser charakteristische pathophysiologische Verlauf soll an späterer Stelle genauer dargestellt werden (siehe Abschnitt 1.2).

Allen Triggerfaktoren gemein ist eine gemeinsame Endstrecke. Typischerweise kommt es durch Kontraktion der glatten Muskelzellen zu einem Bronchospasmus. Charakteristisch sind eine Dyskrie mit überschießender Schleimproduktion der Bronchialdrüsen sowie eine Neigung zur Ödembildung in der Bronchialwand, bedingt durch entzündlich Gefäßlecks und eine erhöhte Invasion von Entzündungszellen in die Submukosa. Diese Mechanismen sind reversibel und spontan auslösbar (GINA, 2012). Die chronische Entzündung der Atemwege führt zu irreversiblen Veränderungen, was als Remodeling bezeichnet wird. Es manifestiert sich vor allem in einer subepithelialen Fibrose durch Stimulation von Fibroblasten und Myelofibroblasten (GINA, 2012). Eine Verdickung der Basalmembran wird bereits im Kindesalter beobachtet (Barbato et al.,

2006). Der strukturelle Umbau resultiert in einer Proliferation der Blutgefäße aufgrund vermehrter Ausschüttung von Wachstumsfaktoren wie EGF sowie einer Hypertrophie und Hyperplasie der glatten Muskelzellen und Schleimdrüsen (Holgate et al., 2009). Infolge der immer wiederkehrenden Sekretion von Entzündungsmediatoren, der Einwanderung von Entzündungszellen und den ständigen Abschilferungs- und Reparaturprozessen des respiratorischen Epithels wird die chronische Entzündung unterhalten. Die Empfindlichkeit gegenüber exogenen und endogenen Reizen erhöht sich durch die Irritation freiliegender Nervenfasern und persistierender Wundflächen erheblich (Miglino et al., 2012). Das Wechselspiel aller genannten Pathomechanismen führt zu einer Verlegung der mittleren und kleinen Atemwege, was sich klinisch in dem typischen Bild eines obstruktiven Atemgeräusches widerspiegelt.

### **1.1.6 Klinik**

Auftreten und Schweregrad der Symptomatik können sehr unterschiedlich sein. Zu den typischen Kardinalsymptomen zählen plötzlich auftretende Atemnot, Reizhusten, Tachypnoe und ein expiratorischer Stridor als Ausdruck einer Obstruktion der unteren Atemwege. Auskultatorisch zeigt sich ein verlängertes Expirium mit trockenen Atemnebengeräuschen wie Giemen und Brummen sowie eine Überblähung der Lunge mit hypersonorem Klopfschall bis hin zum Phänomen der „silent chest“. Bei starker bronchialer Sekretion sind auch nichtklingende Rasselgeräusche möglich (Buhl et al., 2006; Sitzmann, 2007).

Kinder mit schwerem persistierendem Asthma können über Monate hinweg unter einer chronischen Obstruktion leiden, die gelegentlich durch Exazerbationen verstärkt wird. In Extremfällen zeigt sich eine charakteristische birnenförmige Thoraxdeformität, auch als Thorax piriformis bezeichnet, oder die Harrison Furche, die durch eine horizontale Einziehung unter dem Zwerchfell auffällt. Auch Gedeihstörung und ein verzögertes Wachstum wurden beobachtet. Im Zusammenhang mit asthmatischen Beschwerden findet man häufig Zeichen weiterer Erkrankungen aus dem atopischen Formenkreis (NVL, 2013; Sitzmann, 2007; Steiß & Lindemann, 2006).

### **1.1.7 Diagnostik**

Die Diagnose basiert auf Anamnese und körperlicher Untersuchung (Steiß & Lindemann, 2006). Die subjektive Wahrnehmung der Symptome und das tatsächliche Ausmaß der Atemwegsobstruktion variieren mitunter sehr stark (Jones, 1995). Daher

sollte immer eine Lungenfunktionsprüfung mit Bronchospasmodysetest zur Prüfung einer reversiblen Obstruktion erfolgen (Lindemann, 2006). Zum Nachweis einer Sensibilisierung erfolgt eine Allergietestung mit Bestimmung von spezifischem IgE im Serum und/oder Hauttest (Prick) gegen häufige Inhalationsallergene. Im Kleinkindalter müssen Nahrungsmittelallergene berücksichtigt werden (Steiß & Lindemann, 2006).

Eine Vielzahl von Differentialdiagnosen sind vom Asthma bronchiale abzugrenzen (Tab. 1). Die Fremdkörperaspiration stellt die wichtigste Differentialdiagnose der akuten Obstruktion im Kindesalter dar; sie geht meist mit einem einseitig verminderten Atemgeräusch und akuter Dyspnoe einher. Bleibt die Aspiration unerkannt, können nach einem beschwerdefreien Intervall chronisch obstruktive Beschwerden auftreten. Bei einer chronischen Obstruktion mit rezidivierenden pulmonalen Infekten, ggf. in Verbindung mit Gedeihstörung, muss ferner an das Vorliegen einer Zystischen Fibrose (Mukoviszidose) gedacht werden (Lindemann, 2006; Sitzmann, 2007). Bei fehlender Besserung der Symptomatik trotz bestehender Asthmatherapie sollte eine Überprüfung der Diagnose erfolgen (Bel et al., 2011; Lindemann, 2006).

Alpha-1-Antitrypsinmangel	neuromuskuläre Erkrankungen
atypische Pneumonie	obstruktive Bronchitis
Bronchiektasen	Passivrauchexposition
bronchopulmonale Dysplasie	primär pulmonale Hypertonie
Fremdkörperaspiration	psychogener Husten
funktionelle Atemstörungen (Vocal Cord Dysfunktion, Hyperventilationssyndrom)	sinubronchiales Syndrom (Sinusitis, Polyposis nasi)
gastroösophagealer Reflux	Spontanpneumothorax
Immundefekte	Tuberkulose
interstitielle Lungenerkrankung	Tumore (Larynx, Trachea, Lunge)
kardiovaskuläre Erkrankungen	virale Bronchiolitis
kongenitale Anomalien (Kehlkopf, Trachea, Lunge, Zwerchfell)	Wegener-Granulomatose
Lungenembolie	Ziliendysfunktion
Mukoviszidose (Zystische Fibrose)	

**Tab. 1:** Differentialdiagnosen des Asthma bronchiale im Kindes- und Jugendalter in alphabetischer Reihenfolge

Zur Diagnose des Asthma bronchiale im Kindes- und Jugendalter finden folgende Kriterien Berücksichtigung: eine über mehrere Tage bestehende Variabilität des expiratorischen Spitzenflusses (PEF) von über 20 %, ein erniedrigter Tiffeneau-Quotient unter 75 % mit einer Reversibilität der Einsekundenkapazität ( $FEV_1$ ) von 15 % bzw. einer Reduktion des Atemwegswiderstandes ( $R_{aw}$ ) um 50 % nach Reversibilitätstest oder eine Reduktion des  $FEV_1$  von mehr als 15 % bzw. Anstieg des  $R_{aw}$  über 100 % nach Provokationstest (Buhl et al., 2006). Aufgrund mangelnder Objektivierbarkeit der Atemfunktion im Kleinkindalter ist eine Abgrenzung zwischen obstruktiver Bronchitis und Asthma bronchiale erschwert (Lindemann, 2006).

### **1.1.8 Therapie**

Zu den grundlegenden Therapiezielen gehören die Symptomkontrolle mit Verbesserung der Lebensqualität, einschließlich einer Normalisierung der Lungenfunktion, sowie die Reduktion von Exazerbationen. Eine Beeinträchtigung der seelischen und körperlichen Entwicklung im täglichen Leben durch Krankheitssymptome bzw. Nebenwirkungen von Medikamenten soll nach Möglichkeit verhindert werden (GINA, 2012; NVL, 2013). Die beiden Grundpfeiler, auf die ein erfolgreiches Asthmanagement aufbaut, bestehen zu gleichen Teilen aus medikamentöser und nicht-medikamentöser Therapie. Als bedeutende Eckpunkte sind Patientenschulungen, Expositionsprophylaxe sowie die Vermeidung von Passivrauchexposition zu nennen. Elementarer Bestandteil der Therapie ist das Erlernen atem- und physiotherapeutischer Maßnahmen in Alltags- und Notfallsituationen sowie die richtige Anwendung von Inhalationsgeräten. Körperliche Fitness, Gewichtskontrolle bei Adipositas und die Erstellung individuell angepasster Therapiepläne sind hilfreich. Eine Intensivierung der Therapie erfolgt durch gezielte psychosoziale Unterstützung und Schulung des Umfelds ggf. im Rahmen eines Rehabilitationsaufenthaltes (GINA, 2012; NVL, 2013; Steiß & Lindemann, 2007; Steiß & Lindemann, 2009).

Das Therapiemonitoring orientiert sich vorwiegend am Grad der Asthmakontrolle. Unterschieden wird ein kontrolliertes, teilweise kontrolliertes und unkontrolliertes Asthma (Tab. 2). Bleibt die Stufe des kontrollierten Asthmas über drei Monate konstant, wird eine Therapiedeescalation angestrebt. Besteht ein unkontrolliertes bzw. teilweise kontrolliertes Asthma sollte eine Intensivierung der Therapie nach einem Fünf-Stufenplan (Abb. 1) erfolgen. Eine Erfolgskontrolle mit ggf. weiterer Anpassung wird spätestens nach vier Wochen empfohlen.

Eine Gruppierung der zur Verfügung stehenden Medikamente erfolgt in Bedarfsmedikation (Reliever) und in Langzeittherapeutika (Controller). Der Einsatz der Reliever findet auf allen Stufen des Therapieplans als kurzfristige Bedarfsmedikation statt und wird als Kriterium für ein teilweise kontrolliertes bzw. unkontrolliertes Asthma bei über zweimaligem Bedarf pro Woche gewertet (Tab. 2). Bevorzugt werden in dieser Gruppe inhalative rasch wirksame  $\beta_2$ -Sympathomimetika (RABA) wie z.B. Salbutamol eingesetzt (GINA, 2012; NVL, 2013).

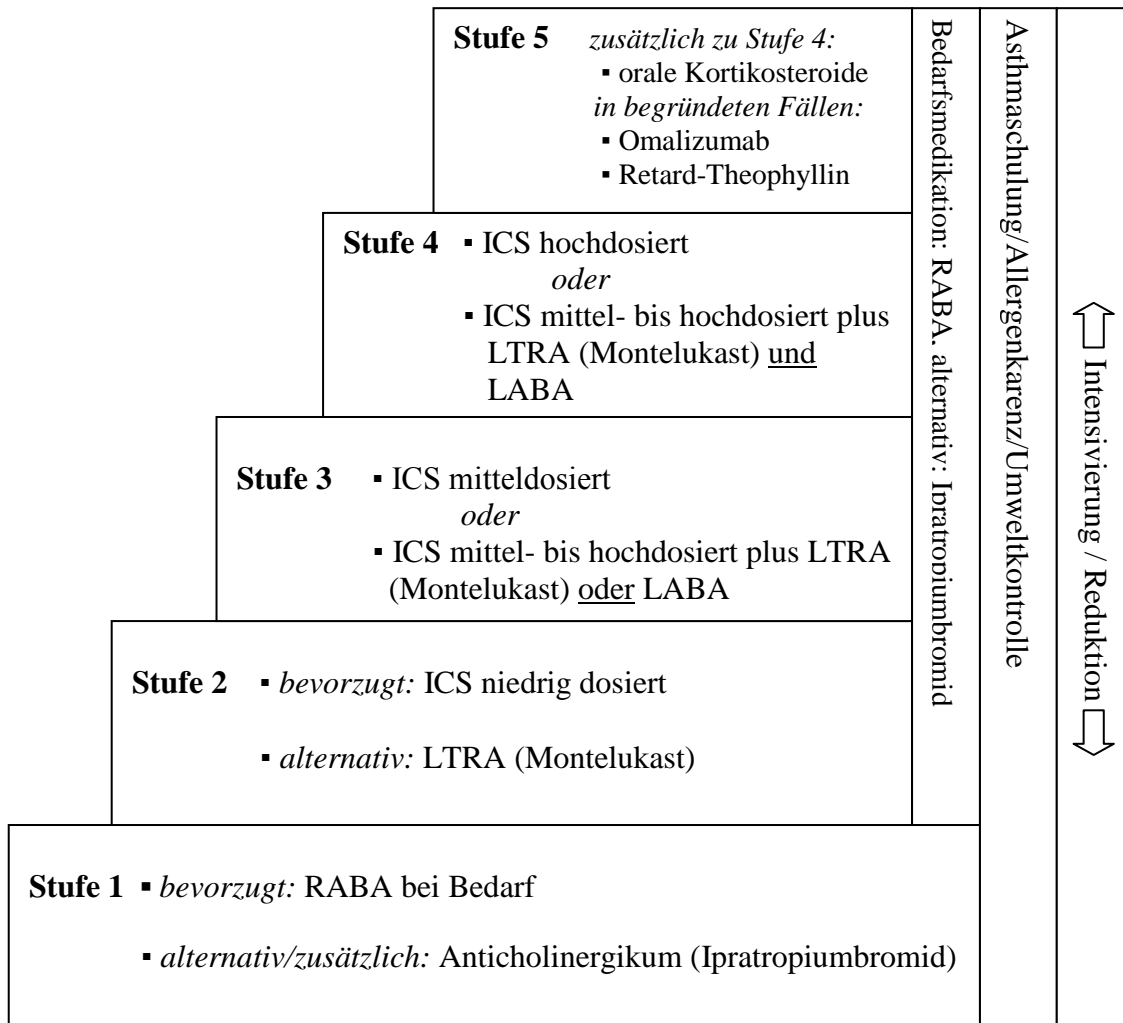
<b>Kriterium</b>	<b>kontrolliertes Asthma</b> (alle Kriterien erfüllt)	<b>teilweise kontrolliertes Asthma</b> (ein bis zwei Kriterien innerhalb einer Woche erfüllt)	<b>unkontrolliertes Asthma</b>
<b>Symptome tagsüber</b>	$\leq 2x$ pro Woche nein	$> 2x$ pro Woche ja	Drei oder mehrere Kriterien des „teilweise kontrollierten Asthmas“ innerhalb einer Woche erfüllt.
<b>Einschränkungen von Aktivitäten im Alltag</b>	nein	ja	
<b>nächtliche/s Symptome/ Erwachen</b>	nein	ja	
<b>Einsatz einer Bedarfsmedikation/ Notfallbehandlung</b>	$\leq 2x$ pro Woche nein	$> 2x$ pro Woche ja	
<b>Lungenfunktion (PEF oder FEV<sub>1</sub>)</b>	normal	80 % des Sollwertes (FEV <sub>1</sub> ) oder des persönlichen Bestwertes (PEF)	
<b>Exazerbation<sup>1</sup></b>	nein	eine oder mehrere pro Jahr	eine pro Woche
<sup>1</sup> Jegliche Exazerbation in einer Woche bedeutet definitionsgemäß ein „unkontrolliertes Asthma“. Definition Exazerbation: Episode mit Zunahme von Atemnot, Husten, pfeifenden Atemgeräuschen und/oder Brustenge, die mit einem Abfall von PEF oder FEV <sub>1</sub> einhergeht.			

**Tab. 2:** Grad der Asthmakontrolle bezogen auf eine der letzten vier Wochen (modifiziert nach NVL, 2013)

In der Gruppe der Controller stehen inhalative Glukokortikoide (ICS) an erster Stelle der Basistherapeutika. Auch inhalativ langwirksame  $\beta_2$ -Sympathomimetika (LABA), der Leukotrienrezeptorantagonist (LTRA) Montelukast und Kombinationspräparate aus ICS und LABA gehören zu den Langzeittherapeutika. In schwerwiegenden Fällen werden systemische Glukokortikoide, Theophyllin in Retardform, langwirksame orale  $\beta_2$ -Sympathomimetika und/oder der monoklonale Antikörper Omalizumab eingesetzt.



Im Kleinkindalter spielt Montelukast eine größere Rolle. In Stufe drei sollte LTRA bevorzugt mit ICS kombiniert werden, eine Monotherapie von LTRA ist in dieser Altersgruppe möglich. Die Empfehlung ab dem Jugendalter geht vermehrt zu einer Kombination aus LABA und ICS. Eine Monotherapie mit LABA sollte aufgrund der nachweislich erhöhten Exazerbations- und Letalitätsrate vermieden werden. Zur Kontrollierbarkeit der Therapie dienen Fragebögen wie der Asthma- Kontrolltest (ACT) oder der Asthma Control Questionnaire (ACQ) (NVL, 2013).

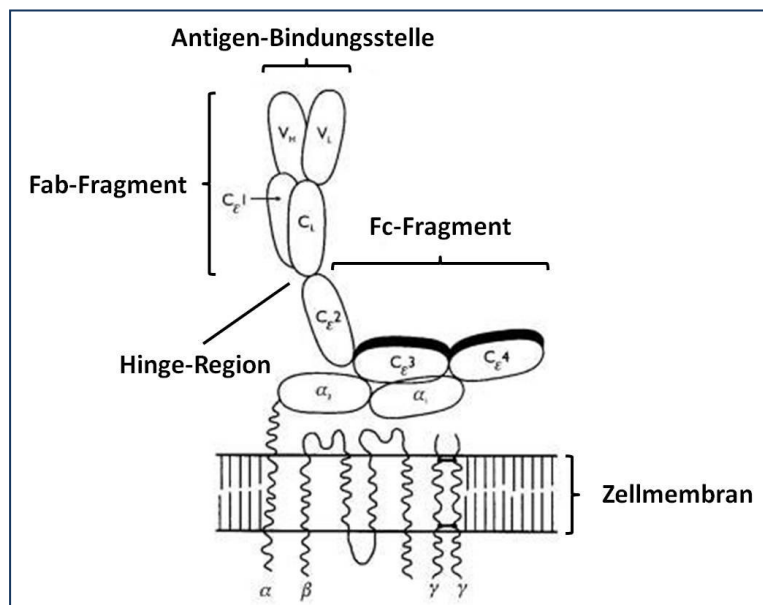


**Abb. 1:** Stufenplan zur medikamentösen Langzeittherapie des Asthma bronchiale bei Kindern und Jugendlichen (modifiziert nach NVL, 2013)

## 1.2 Pathophysiologie der IgE-Interaktion

Immunglobuline gehören zur humoralen spezifischen Abwehr. IgE wurde erstmals 1921 entdeckt und zunächst als „Reagin“ bezeichnet, bis es 1966 zeitgleich vom Ehepaar Ishizaka aus dem Serum eines Ragweedpollen-Allergikers bzw. von Johansson bei einem Patienten mit einem Myelom isoliert wurde (Hamilton, 2005; Ishizaka &

Ishizaka, 1966; Johansson & Bennich, 1967). Es handelt sich um einen Glykopeptid-Antikörper, der nach Aktivierung von B-Zellen zu Plasmazellen sezerniert wird. Die Hauptfunktion besteht in seiner Rolle bei Allergien und parasitären Infektionen. IgE hat ein Molekulargewicht von 190 000 Dalton und liegt sowohl in löslicher als auch in Membran-gebundener Form vor. Die Y-förmige Grundstruktur, bestehend aus zwei leichten und zwei schweren Ketten mit jeweils variablen (VH, VL) und konstanten (C $\epsilon$ 1-4, C $\epsilon$ l) Domänen, stimmt mit dem Aufbau anderer Antikörper überein. Die variable Domäne entspricht der Antigenbindungsstelle des Antikörpers und ist bivalent, während die konstante Domäne eine Klassifikation nach Isotypen zulässt (Lepeniev, 2004). Etwas funktioneller orientiert ist die Einteilung in Fab- und Fc-Fragment. Dabei wird das Molekül an der Hinge-Region getrennt, wobei der untere Teil als Fc-Fragment und jeweils ein Arm des oberen Teils als Fab-Fragment bezeichnet wird (Abb. 2). Hauptsächlich besteht die Funktion des Fab-Fragments in der Neutralisation von Antigenen, während das Fc-Fragment zur Bindung an Effektorzellen und dem Komplementsystem dient. Nur ein kleiner Teil der IgE-Moleküle liegt in freier Form im Blut vor. Im Normalfall finden sich IgE-Antikörper gebunden an der Oberfläche der zellulären Immunität (Janeway et al., 2001).



**Abb. 2:** IgE-Bindung an den Fc $\epsilon$ RI-Rezeptor (modifiziert nach Holgate, 1998)

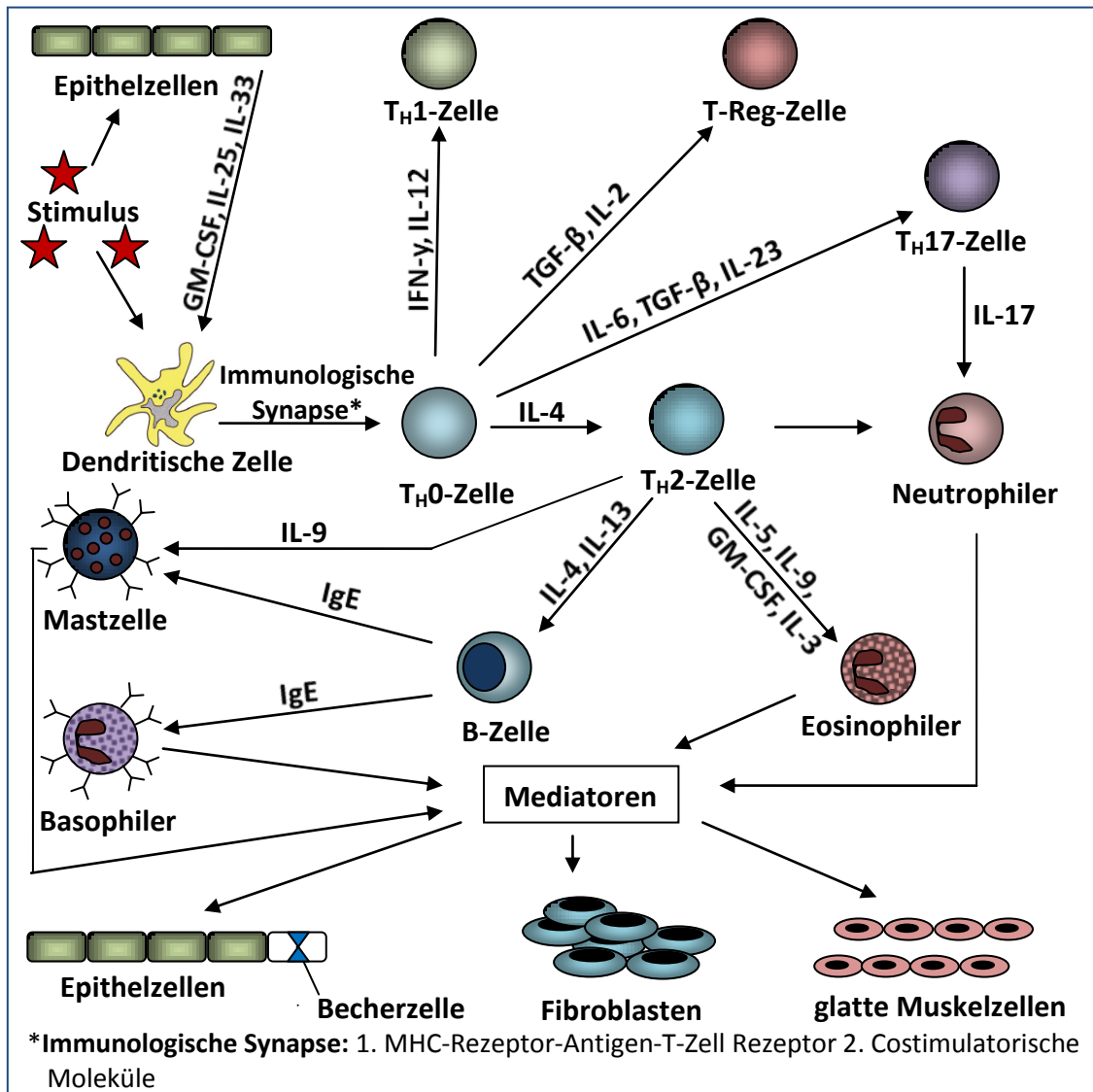
Beim Fc $\epsilon$ -Rezeptor werden grundsätzlich zwei Arten unterschieden (Poole & Rosenwasser, 2005): Zum einen der Fc $\epsilon$ RI-Rezeptor, der eine hohe Affinität zum Antikörper aufweist und aus einer  $\alpha$ -Kette, der  $\beta$ -Kette und zwei  $\gamma$ -Ketten besteht. Die  $\alpha$ -Kette ist über fünf Aminosäureketten mit der C $\epsilon$ 3-Domäne der Fc-Region des IgE

verbunden (Holgate, 1998). Diese tetramere Form findet sich vorwiegend auf Mastzellen und basophilen Granulozyten. Eine trimere Variante, bestehend aus einer  $\alpha$ -Kette und zwei  $\gamma$ -Ketten, wird von Antigen-präsentierenden dendritischen Zellen exprimiert (Bieber et al., 1992; Stone, Prussin & Metcalfe, 2010). Die Hauptaufgabe des Rezeptors besteht in der Initiierung der Hypersensitivitätsreaktion Typ1 (Borthakur et al., 2012). Zum andern existiert ein Rezeptor mit niedriger Affinität, der Fc $\epsilon$ RII-Rezeptor, der auch als CD23 bezeichnet wird. Dieser wird vorwiegend durch T- und B-Lymphozyten sowie Monozyten exprimiert (Acharya et al., 2010). Funktionell hat der Rezeptor Einfluss auf die Regulation der IgE-Sekretion aus B-Lymphozyten (Borthakur et al., 2012). Beide Rezeptoren können auch parallel auftreten (Gounni et al., 1994). Die Interaktionsbereiche für beide Rezeptoren konnten an gegenüberliegenden Stellen der C $\epsilon$ 3-Domäne des IgE lokalisiert werden. Es wird vermutet, dass durch Bindung eines IgE-Moleküls an den CD23-Rezeptor eine allosterische Hemmung des Fc $\epsilon$ RI-Rezeptors erfolgt und somit eine natürlichen Regulierung stattfindet (Borthakur et al., 2012).

Gemäß der Einteilung nach Coombs und Gell handelt es sich beim Asthma bevorzugt um eine Typ-1-Reaktion vom Soforttyp. Voraussetzung ist die Sensibilisierung nach Erstkontakt mit einem Allergen. Darunter versteht man die Bildung von IgE-Antikörpern durch Plasmazellen und deren Bindung an die Oberfläche von Mastzellen und basophilen Granulozyten (Descotes & Choquet-Kastylevsky, 2001). Nach Bindung eines Antigens an die Fab-Region eines freien IgE-Antikörpers kommt es zur Kreuzvernetzung zweier benachbarter IgE-Moleküle. Danach erfolgt die Signaltransduktion über den Fc $\epsilon$ -Rezeptor, der innerhalb weniger Sekunden die Ausschüttung der im Innern der Zelle gespeicherten Sekretgranula induziert (Descotes & Choquet Kastylevsky, 2001; Holgate, 1998).

Zum Verständnis der Angriffspunkte neuer Therapeutika soll im Folgenden die allergische Entzündungskaskade detailliert erläutert werden (Abb. 3). Initial tritt das Allergen im Bronchiallumen mit den Epithel- und dendritischen Zellen über TLR (Toll-like-Rezeptor) bzw. Fc $\epsilon$ RI-Rezeptoren in Kontakt. Begünstigt wird dieser Vorgang durch vorgeschädigtes Gewebe, verursacht durch Virusinfekte oder eine chronische Entzündung. Bei sensibilisierten Personen ist die Zahl der Fc $\epsilon$ RI-Rezeptoren auf dendritischen Zellen hochreguliert, was zu einer Progression der Entzündungsreaktion führt (Long, 2009). Aktivierte Epithelzellen schütten Zytokine (IL-25, IL-33, thymic stromal lymphopoietin) aus, die eine immunmodulierende triggernde Wirkung auf

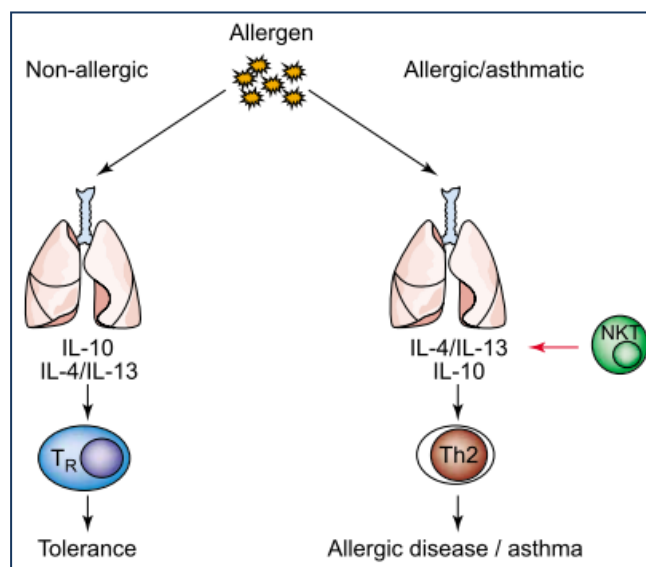
dendritische Zellen ausüben (Locksley, 2010; Long, 2009). Über MHC-Komplexe erfolgt die Antigenpräsentation dendritischer Zellen gegenüber naiven CD4-Lymphozyten ( $T_H0$ ). In Abhängigkeit von spezifischen Zytokinen kommt es zur Differenzierung in  $T_H1$ ,  $T_H2$ ,  $T_H17$  und T-Suppressorzellen. Für den Weg des Asthma bronchiale ist der  $T_H2$ -Pfad entscheidend (Long, 2009).



**Abb. 3:** Entzündungskaskade (modifiziert nach Long, 2009)

Die Differenzierung zum  $T_H2$ -Lymphozyt erfolgt vorwiegend in Gegenwart von IL-4, während IL-12 und IFN- $\gamma$  eine hemmende Wirkung ausüben. Für die weitere Steuerung der Entzündungskaskade ist die Ausschüttung von Zytokinen aus  $T_H2$ -Lymphozyten bedeutend. Insbesondere IL-4, IL-5, IL-9 und IL-13 spielen hier eine wichtige Rolle. IL-5 führt zu einer Aktivierung von eosinophilen Granulozyten, IL-4 und IL-13 aktivieren B-Lymphozyten und induzieren einen Isotypenwechsel von IgM zu IgE mit

Verstärkung der IgE-Produktion aus Plasmazellen. IL-4 führt zu einer vermehrten Expression des FcεRI-Rezeptors auf Mastzellen und basophilen Granulozyten. IL-9 dient der Aktivierung und Entwicklungsstimulierung von Mastzellen und scheint gleichzeitig eine Wirkung auf das Remodeling der Atemwege im Sinne einer Zellhyperplasie zu haben. Durch die Ausschüttung hemmender Mediatoren wird die T<sub>H</sub>1-Antwort reduziert (Long, 2009). In den letzten Jahren wurde zunehmend die Bedeutung von T-regulatorischen Zellen in Bezug auf die Pathogenese von Asthma erforscht. Hierzu zählen T<sub>H</sub>3-Zellen, T<sub>R</sub>-Zellen und CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>-Zellen, die über die Sekretion von TGF-β und IL-10 eine hemmende Wirkung auf Effektor-T-Zellen ausüben und somit beim Gesunden eine Toleranz gegenüber dem Allergen erzeugen. Im Falle einer asthmatischen Erkrankung wird eine Störung dieser Regulationsmechanismen angenommen, die in einer erhöhten Differenzierung von T<sub>H</sub>2-Zellen resultiert. Eine T<sub>H</sub>2-Dominanz ist die Folge. Natürliche Killerzellen scheinen durch vermehrte Ausschüttung von IL-4 und IL-13 sowie einer verminderten IL-10-Produktion eine potenzierende Wirkung zu haben (Abb. 4) (Akbari et al., 2003; Wie et al., 2011).



**Abb. 4:** Entwicklung einer Toleranz/eines allergischen Asthmas (Akbari et al., 2003)

Über den Weg der Typ-1-Reaktion wird die Sofortreaktion durch Degranulation präformierter und neugebildeter Mediatoren aus Mastzellen ausgelöst. Dabei werden vor allem Histamin, Leukotriene, Prostaglandine und Heparin exprimiert. Histamin führt zur Kontraktion der glatten Muskelzellen, Aktivierung der Endothelzellen und Sekretion der Schleimdrüsen. Freie Nervenendigungen werden stimuliert. Die Ausschüttung von Leukotrienen beeinflusst die vaskuläre Permeabilität und

Schleimproduktion und induziert die Chemotaxis von neutrophilen und eosinophilen Granulozyten. Sowohl Leukotriene als auch Prostaglandine haben einen Einfluss auf die Bronchokonstriktion. Die Ausschüttung von TNF- $\alpha$  wird mit einer erhöhten bronchialen Überempfindlichkeit in Zusammenhang gebracht, während die exprimierte Tryptase vermutlich zu einer Aktivierung von Fibroblasten führt (Stone et al., 2010). Diese Pathomechanismen resultieren zusammen im typischen klinischen Bild, welches nach ca. zwei bis drei Stunden wieder reversibel ist (Steiß & Lindemann, 2007).

Die Spätreaktion entwickelt sich mit 6 bis 24 Stunden Verzögerung durch Produktion weiterer Zytokine sowie Aktivierung und Rekrutierung von Entzündungszellen (Stone et al., 2010). Dieser Zustand kann über mehrere Tage persistieren und führt zu einer langsamen Obstruktion (Steiß & Lindemann, 2007). Insbesondere den T<sub>H</sub>17-Zellen wird eine proinflammatorische Wirkung auf das Gewebe zugesprochen. Nach neuesten Erkenntnissen scheint diese Subpopulation bei Asthmatikern vermehrt vorzukommen (Wei et al., 2011). Im Rahmen der Spätreaktion werden basophile Granulozyten über ihren Fc $\epsilon$ RI-Rezeptor aktiviert. Mit Ausnahme von Prostaglandinen ähneln die ausgeschütteten Mediatoren und Zytokine denen der Mastzellen. Wichtig ist die hohe Konzentration an exprimiertem IL-4 hinsichtlich der T<sub>H</sub>2-Differenzierung. Langfristig resultiert die Spätreaktion in einer Schädigung des Bronchialepithels bis hin zu irreversiblen Veränderungen (Migliano et al., 2012). Die genauen Interaktionswege der chronisch persistierenden Entzündung der Atemwege infolge einer allergischen Sensibilisierung sind bisher nicht bekannt (Steiß & Lindemann, 2007).

## **1.3 Schweres Asthma**

### **1.3.1 Hintergrund**

Eine allgemeingültige Definition des schweren Asthmas gibt es in der Literatur bislang nicht. Bei etwa 5 % aller Asthmatiker manifestiert sich ein mit Standardmedikation nicht kontrollierbares Krankheitsbild (American Thoracic Society, 2000). Genaue Zahlen hinsichtlich der Prävalenz in Deutschland sind aufgrund differierender Definitionen und fehlender Register kaum zu eruieren. In Zukunft soll diesem Missstand durch eine Initiative des „German Asthma Net e.V.“, einem Zusammenschluss von meist universitären Einrichtungen mit Beteiligung der Gießener Kinderklinik, entgegengewirkt werden (German Asthma Net e.V., 2012). Ziel dieser Initiative ist die „Erfassung und Optimierung der medizinischen Versorgung“ sowie der

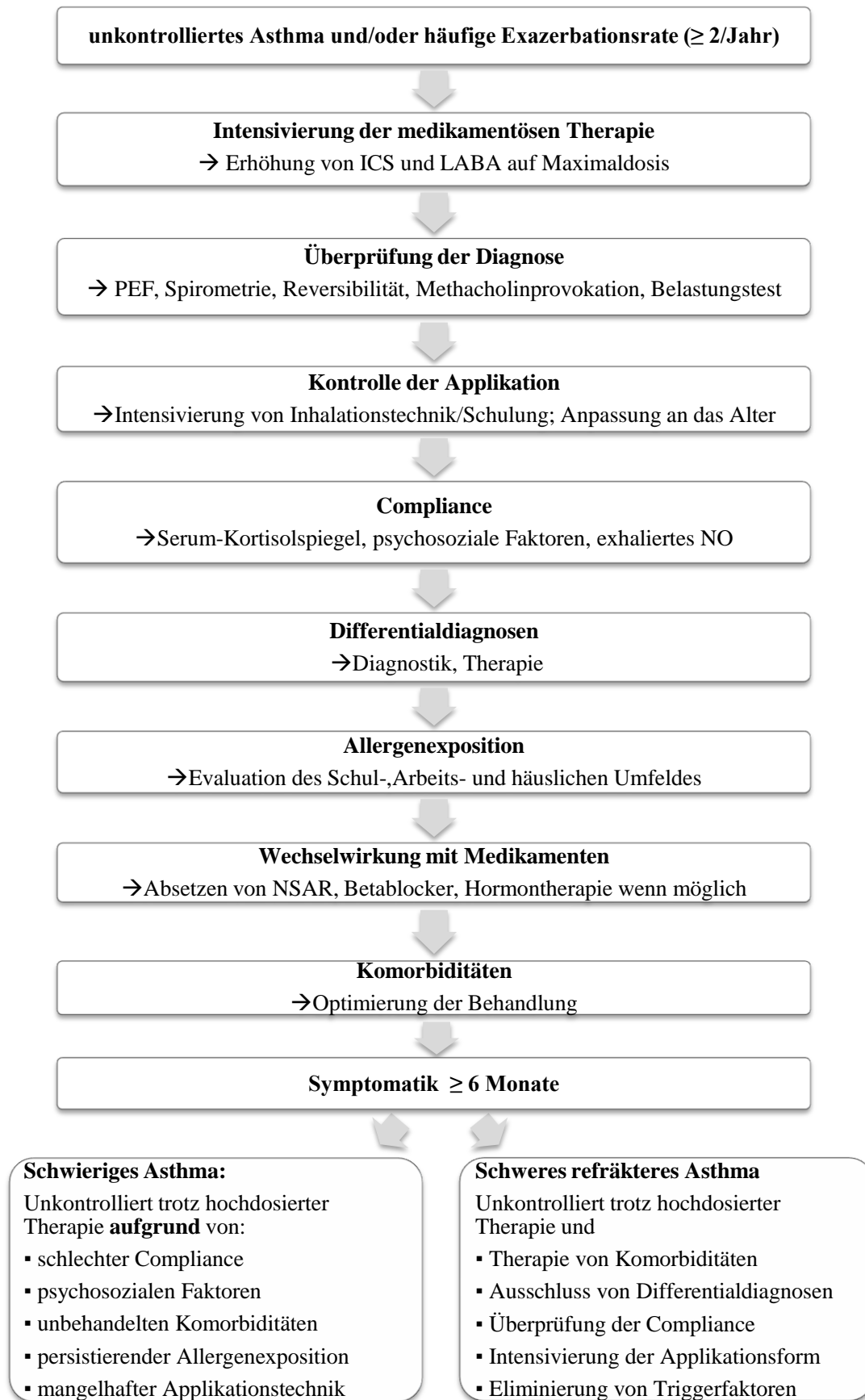
„Aufbau eines Registers für Patienten mit schwerem Asthma“, die „Identifizierung und Differenzierung von Asthma Phänotypen“, eine Erweiterung des „Verständnisses der zugrunde liegenden Mechanismen der Atemwegsentszündung“ und die „Entwicklung effektiver und neuer Strategien für Therapie und Prävention“ (Korn et al., 2012c).

Erste Ansätze einer allgemeingültigen Definition wurden 1999 durch die „European Respiratory Society“ und ein Jahr später durch die „American Thorax Society“ entwickelt. Erstmals wurde der Begriff „schwer/therapieresistentes“ und „refraktäres“ Asthma geprägt (American Thoracic Society, 2000; Chung et al., 1999). Eine Definition für das Kindes- und Jugendalter gestaltete sich aufgrund der großen Variationsbreite an Symptomen schwierig. Auf der Basis der GINA-Leitlinien und anderer bestehender Definitionen veröffentlichte die WHO 2010 eine weltweit gültige Fassung. Hierbei wurde das „schwierig-zu-behandelnde Asthma“, definiert als ein durch exogene und endogene Störfaktoren getriggertes, unkontrolliertes Asthma, vom „therapierefraktären“ unterschieden. Die dritte Kategorie umfasste das „unbehandelte schwere Asthma“, vorwiegend auftretend in Ländern mit niedrigem medizinischen Standard (Bousquet et al., 2010). Eine stärkere Differenzierung erhielt diese Einteilung durch die Entwicklung eines Diagnosealgorithmus im Jahre 2011. Als Überbegriff für jegliche Form des unkontrollierten Asthmas trotz maximaler Therapie wurde „problematisches schweres Asthma“ festgelegt. Mithilfe des Algorithmus erfolgte eine Einteilung in „schwieriges“ und „schweres refraktäres Asthma“ (Bel et al., 2011; Taube, 2012).

Eine alleinig klinische und funktionelle Einteilung wird der Heterogenität des Asthmas nicht gerecht. Die Klassifikation nach verschiedenen Sub- bzw. Phänotypen, basierend auf pathophysiologischen Gegebenheiten, wie z.B. molekularen, zellbiologischen und allergologischen Kriterien, bietet Vorteile hinsichtlich spezifischer Therapieansätze und stellt in Zukunft eine unverzichtbare Grundlage für ein zielführendes Therapiemanagement des schweren Asthmas dar (Korn et al., 2012c).

### **1.3.2 Diagnose**

Voraussetzung zur Diagnose eines schweren Asthma bronchiale ist das Auftreten eines unkontrollierten Asthmas gemäß den GINA-Leitlinien bzw. hoher Exazerbationsraten, trotz maximaler Therapie mit ICS. Bei Persistenz der Symptomatik über sechs Monate ist eine Einteilung in „refraktäres“ und „schwieriges“ Asthma sinnvoll und wird in folgendem Algorithmus (Abb. 5) näher erläutert (Bel et al., 2011; Taube, 2012).



**Abb. 5:** Diagnosealgorithmus des schweren Asthma bronchiale (modifiziert nach Bel et al., 2011; Katsara et al., 2006; Taube, 2012)



### **1.3.3 Therapieoptionen**

Entscheidend für die Initiierung einer Therapie bei Patienten mit unbehandelt schwerem Asthma bronchiale ist die Einordnung in die Therapiestufe, basierend auf dem klinischen Bild und der Erfahrung des Untersuchers. Als Richtlinie sollte sie sich bei Ersteinstellung am höheren Schweregrad orientieren (NVL, 2013). Verbleibt die Symptomatik trotz Ausschöpfung des Stufenplans unkontrolliert, sind folgende Maßnahmen in der letzten Stufe empfohlen: Die Grundlage bildet eine hochdosierte inhalative Kortisontherapie. Alternativ kann eine Kombination aus mittel- bzw. hochdosiertem ICS und LABA eingesetzt werden (NVL, 2013). Bei Kindern und Jugendlichen wurde ein Zusammenhang zwischen der Wirksamkeit von LABA und der ICS-Dosis-Wirkungskurve dargestellt. In niedriger ICS-Dosierung zeigt die Kombination mit LABA vergleichbare Ergebnisse zu einer Monotherapie mit ICS in doppelter Dosis. Bei hoher ICS-Dosierung, kann eine Add-on Therapie mit LABA deutliche Vorteile erbringen (NVL, 2013; Russell et al., 1995; Verberne et al., 1998). Durch die Einführung von niedrig dosiertem Kortison im Therapieschema reduzierte sich die Asthamortalität erheblich (Suissa et al., 2000).

In einigen Studien wird ein positiver Effekt von Theophyllin und LTRA in der Therapie des schweren Asthmas angezweifelt (ACRC, 2007). Aufgrund der Nebenwirkungen empfiehlt sich der Einsatz systemischer Glukokortikoide nur nach Ausschöpfung sämtlicher Therapieoptionen bzw. bei starken Exazerbationen (NVL, 2013). Positive Effekte erwiesen sich durch Reduktion der Hospitalisierungs- und Rückfallrate sowie der Beschwerdesymptomatik (Rachelefsky, 2003). Eine Dosisanpassung sollte sobald wie möglich erfolgen (NVL, 2013).

Für Patienten mit allergischem Asthma steht zusätzlich eine spezifische Therapie mit dem monoklonalen Antikörper Omalizumab zur Verfügung. Durch Komplexbildung mit freiem IgE wird die allergische Kaskade unterbrochen sowie Exazerbationsrate und Symptomschwere reduziert (Stock, Schwarz & Parasher, 2011).

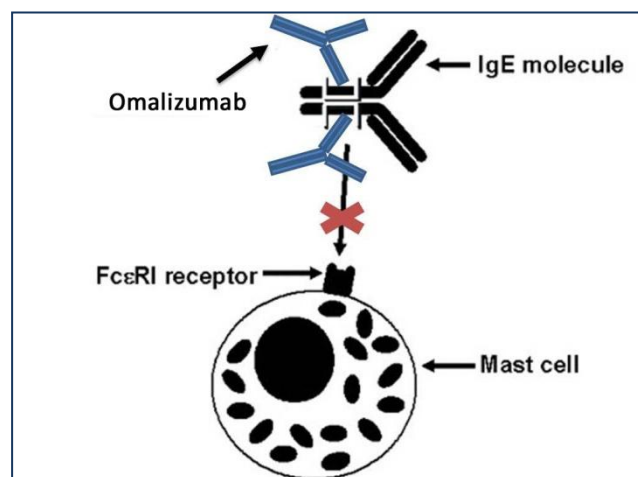
### **1.4 Omalizumab**

Das biotechnologisch hergestellte Medikament Omalizumab wurde von der Novartis Pharma GmbH in Zusammenarbeit mit Genentech entwickelt und wird unter dem Handelsnamen Xolair® geführt. Im Jahr 2003 wurde es erstmals in den USA zur Therapie von mittelschwerem und schwerem Asthma für Erwachsene und Kinder ab dem 12. Lebensjahr zugelassen (Novartis AG, 2012). Die Europäische Zulassungs-

behörde EMA (European Medicine Agency) befürwortete die Einführung des Medikaments auf den europäischen Markt (EMA, 2010a). In Deutschland erfolgte die Zulassung für Omalizumab am 25.10.2005 für schweres persistierendes Asthma (Novartis Pharma GmbH, 2012). Seit 2009 ist die Anwendung in Deutschland auf das Alter von sechs bis zwölf Jahren erweitert worden. Die Registrierung von Omalizumab konnte inzwischen in über 90 Ländern verzeichnet werden (Novartis AG, 2012).

#### 1.4.1 Aufbau und Wirkungsweise

Omalizumab (rhuMAb-E-25) ist ein chimärer, humanisierter, monoklonaler Antikörper (mAb) gegen Immunglobulin E. Die Herstellung erfolgt mithilfe rekombinanter DNA-Technologie, basierend auf Eizellen chinesischer Hamster (Novartis Pharma GmbH, 2012). Das Grundgerüst besteht aus humanem IgG<sub>1</sub> mit 5 % murinem Anteil an der CDR-Region (Complementary Determining Region). Die CDR-Region charakterisiert die spezifischen Eigenschaften der Antigenbindungsstelle eines Antikörpers. Durch spezifische Bindung des Medikaments an die Cε3-Domäne freier IgE-Antikörper wird deren Bindung an den hochaffinen FcεRI-Rezeptor verhindert (Abb. 6) (Belliveau, 2005). Omalizumab und der Fcε-Rezeptor konkurrieren mit gleicher Affinität um dieselbe Bindungsstelle am freien IgE (Novartis Pharma GmbH, 2008).



**Abb. 6:** Wirkungsmechanismus von Omalizumab (modifiziert nach Belliveau, 2005)

Der IgE-Antikörper besitzt zwei gleiche Cε3-Domänen, an die Anti-IgE binden kann. Bereits zellgebundenes IgE kann durch Omalizumab nicht beeinflusst werden, da eine Bindungsstelle vom Fcε-Rezeptor besetzt ist, während die gegenüberliegende Stelle, durch Konformationsänderung die Omalizumab-Bindung verhindert (Belliveau, 2005).

Der Wirkungsmechanismus von Omalizumab beruht auf zwei wesentlichen Elementen. Zum einen reduziert sich durch Komplexbildung von Omalizumab und IgE-Antikörpern die Zahl an frei verfügbaren IgE-Antikörpern im Serum. Dies hat zur Folge, dass die Entzündungskaskade zu einem noch recht frühen Zeitpunkt unterbrochen wird. Zum anderen wurde eine Downregulation der FcεRI-Rezeptoren auf basophilen Granulozyten, Mastzellen und dendritischen Zellen nachgewiesen (Long, 2009). Die Höhe des IgE-Spiegels im Blut korreliert mit der Anzahl an exprimierten FcεRI-Rezeptoren. Es wird ein stimulierender Effekt vermutet. Im Umkehrschluss erklärt sich die Downregulation der Rezeptoren unter Anti-IgE-Therapie durch Fehlen dieses Stimulus. Andere Studien zweifeln dies an und gehen von einem protektiven Effekt aus, indem IgE den Verlust bereits gebildeter FcεRI-Rezeptor verhindert. Selbst bei Abwesenheit von IgE soll eine minimale Rezeptordichte weiterhin bestehen (MacGlashan, 2005). Durch die Kombination beider Mechanismen kann die IgE-abhängige Aktivität zahlreicher Effektorzellen auf verschiedenen Stufen der Entzündungskaskade herabgesetzt werden. Dies führt insgesamt zu einer Reduktion der Früh- und Spätreaktion des Asthma bronchiale (Fahy et al., 1997). Auf Ebene der dendritischen Zellen kommt es durch erniedrigte Aktivität zur verminderten Antigenpräsentation und reduzierten Stimulation der T<sub>H</sub>2-Differenzierung. Die T<sub>H</sub>2-Lymphozytenaktivität sinkt mit verminderter Ausschüttung von Zytokinen (Prussin et al., 2003). Auch die Zahl eosinophiler Granulozyten reduziert sich unter Therapie mit Omalizumab (Djukanović et al., 2004). Eine aktuelle Studie deutet den positiven Einfluss von Omalizumab auf das Remodeling durch signifikante Reduktion der Bronchialwanddicke an (Hoshino & Ohtawa, 2012). Mastzellen und Basophile reduzieren die Degranulation und Sekretion von Mediatoren. Ein Effekt des IgE-Spiegels auf die Lebenszeit von Mastzellen wird vermutet (Kawakami & Galli, 2002).

#### **1.4.2 Indikationsstellung**

Der Einsatz von Omalizumab als Zusatztherapie zur verbesserten Asthmakontrolle bei schwerem persistierendem allergischen Asthma wird von den Nationalen VersorgungsLeitlinien (NVL) im Therapiestufenschema empfohlen (vgl. Abschnitt 1.1.8). Voraussetzung ist das zugelassene Mindestalter von sechs Jahren und eine nachgewiesene IgE-vermittelte allergische Genese. Der Nachweis eines positiven Hauttestes bzw. einer in-vitro-Reaktivität gegen ganzjährig auftretende Aeroallergene sowie eine eingeschränkte Lungenfunktion ( $FEV_1 < 80\%$  bei Erwachsenen und

Jugendlichen ab zwölf Jahren) werden gefordert. Zusätzlich müssen ganztägig asthmatische Symptome dokumentiert sein. Das wiederholte Auftreten schwerer Asthmaexazerbationen unter hochdosierter ICS- und LABA-Therapie stellt eine weitere Indikation dar. Die IgE-Serumkonzentration in Abhängigkeit zum Körpergewicht sollte sich in dem vom Hersteller vorgegebenen therapierbaren Bereich befinden, der aktuell zwischen 30 und 1500 IU/ml angegeben wird (Novartis Pharma GmbH, 2012; NVL, 2013). Der Einsatz von Omalizumab zur Therapie akuter Asthmaexazerbationen oder anaphylaktischer Reaktionen ist nicht vorgesehen (Novartis Pharma GmbH, 2012).

#### **1.4.3 Dosierung und klinische Pharmakologie**

Omalizumab ist als 75 mg und 150 mg Injektionslösung zur subkutanen Injektion im Handel erhältlich. Die benötigte Dosierung kann mithilfe des Körpergewichts und des ermittelten Gesamt-IgE-Spiegels vor Therapiebeginn anhand einer vom Hersteller vorgegebenen Tabelle ermittelt werden (siehe Abschnitt 3.2.2).

Liegt einer der beiden Parameter außerhalb der vorgegebenen Grenzen, wird von einer Therapie mit Omalizumab eher abgeraten. Bei starken Gewichtsänderungen sollte eine Dosisanpassung erfolgen, ansonsten bleibt die Dosierung über den gesamten Therapiezeitraum, orientiert an den Vorwerten, konstant. Die Injektion erfolgt alle zwei bis vier Wochen streng subkutan am Oberarm oder alternativ am Unterschenkel, wobei die Maximaldosis 600 mg alle zwei Wochen beträgt (Novartis Pharma GmbH, 2012).

Die maximale Serumkonzentration von Omalizumab wird bei einer Bioverfügbarkeit von 62 % nach ca. sieben Tagen erreicht. In Abhängigkeit vom molaren Überschuss bilden sich Omalizumab-IgE-Komplexe in trimerer oder hexamerer Form. Die Größe dieser Komplexe beträgt maximal 1000 kD. Der Abbau erfolgt über die Leber mithilfe des retikuloendothelialen Systems und Endothelzellen. Ein ungebundenes IgE-Molekül weist normalerweise eine Halbwertszeit von wenigen Tagen auf. Die terminale Eliminationshalbwertszeit des Komplexes aus biologisch inaktivem IgE und Omalizumab ist aufgrund des differierenden Abbauwegs seines IgG-Grundgerüsts auf drei Wochen verlängert (Ledford, 2009; Novartis Pharma GmbH, 2008).

#### **1.4.4 Nebenwirkungen**

Im Allgemeinen wird Omalizumab als Medikament sehr gut vertragen. Laut Herstellerangaben zeigen sich als häufigste Nebenwirkung bei Erwachsenen und Jugendlichen lokale Reaktionen an der Injektionsstelle wie Schmerzen, Schwellung,

Pruritis und Erythem sowie Kopfschmerzen. Bei den 6- bis 12-Jährigen zählen zusätzlich Fieber und Schmerzen im Oberbauch zu den häufigsten unerwünschten Ereignissen (Novartis Pharma GmbH, 2012). Es wurde bisher keine toxische Wirkung auf Leber und Nierenfunktion festgestellt. Die Gefahr einer anaphylaktischen Reaktion ist unter Therapie gegeben, konnte jedoch mit einer Rate von 0,14 % nur selten beobachtet werden, dennoch sollte die Injektion unter Notfallbereitschaft erfolgen. Eine mögliche Antikörperbildung auf Omalizumab mit Auftreten einer Serumkrankheit oder Hypersensitivitätsreaktionen ist möglich, aufgrund des lediglich 5 % betragenden murinen Anteils aber eher unwahrscheinlich (Corren et al., 2009). Ein erhöhtes Risiko an parasitären Wurminfektionen zu erkranken, kann vermutet werden, wurde allerdings nicht signifikant bestätigt (Cruz et al., 2007). Trotzdem sollte dieser mögliche Effekt in Endemiegebieten bedacht werden. In einer Studie zeigten Omalizumab-Patienten im Vergleich zu Placebo erhöhte Raten an Neoplasien. Allerdings entsprachen diese dem errechneten Risiko für die Normalbevölkerung (Corren et al., 2009). Es gab kein Anhalt für eine Assoziation zwischen beiden Parametern (Busse et al., 2012). In seltenen Fällen wurde die Reduktion von Thrombozyten im Tierversuch beobachtet. Bisher ist keine klinisch erhöhte Blutungsneigung aufgetreten. Gelegentlich kommt es zu gastrointestinalen Störungen und Übelkeit, Husten oder Bronchospasmus, Hautreaktionen, Orthostase, Schwindel und Parästhesien (Novartis Pharma GmbH, 2012).

#### **1.4.5 Therapiemonitoring**

Neben der Verträglichkeit von Omalizumab spielt die klinische Einschätzung 16 Wochen nach Therapiebeginn eine entscheidende Rolle für das Therapiemonitoring. Lin et al. berichteten von einer beginnenden Down-Regulation der FcεRI-Rezeptoren nach 14 Tagen sowie einer Reduktion des freien IgE bei 96,1 % der Patienten innerhalb von drei Tagen (Lin et al., 2004). Für eine valide Prognose bezüglich einer positiven Therapieeinschätzung wurde eine minimale Therapiedauer von zwölf Wochen ermittelt (Bousquet et al., 2004). Nach 12 bis 16 Wochen zeigte sich eine Plateaubildung hinsichtlich der Verbesserung von PEF und klinischer Symptomatik (Holgate, 2007). Die European Medicines Agency empfiehlt zum Zeitpunkt von 16 Wochen eine Evaluation der Therapieansprache, um über eine Fortsetzung der Therapie zu entscheiden (EMA, 2010b). Als prädiktive Faktoren für eine gute Therapieansprache erwiesen sich im Vorfeld bestehende hohe ICS-Dosen, niedrige FEV<sub>1</sub>-Werte und häufige Krankenhausbehandlungen (Bousquet et al., 2004). Ein junges Erkrankungsalter

korreliert mit guten Ansprechraten (Probst et al., 2011). Kein Unterschied ergab sich für das Geschlecht (Bousquet et al., 2005). Hohe Exazerbations- und Einweisungsraten in die Klinik gelten als Hochrisikofaktoren für die Asthma-Mortalität (Rea et al., 1986).

Zur Differenzierung zwischen Respondern und Non-Respondern hat sich die „ärztliche Gesamtbeurteilung“ der Behandlungswirksamkeit nach GETE (Global Evaluation of Treatment Effectiveness) bewährt (Bousquet et al., 2011). Es besteht eine Korrelation zwischen klinischer Verbesserung und GETE-Graduierung (Probst et al., 2011). Ein Therapiemonitoring, basierend auf den Veränderungen des Gesamt-IgE bzw. des freien IgE, wird vom Hersteller kritisch bewertet, da das Gesamt-IgE im Verlauf der Therapie ansteigt und das freie IgE sowohl bei Respondern als auch bei Non-Respondern unter den Zielwert von 50 ng/ml sinkt (Novartis Pharma GmbH, 2008; Slavin et al., 2009). Andere Autoren sehen in der Bestimmung von freiem IgE in Verbindung mit einer klinischen Bewertung der Therapieansprache zukunftsweisende Möglichkeiten, um ein adäquates Therapiemonitoring zu gewährleisten und ggf. Dosierungen im Verlauf der Therapie anzupassen (Hamilton, Marcotte & Saini 2005). Neue Optionen hinsichtlich des Therapiemonitorings und der Entwicklung einer standardisierten Messmethode für freies IgE sind Gegenstand dieser Arbeit.

#### **1.4.6 Effektivität**

Zur Beurteilung von Wirkung, Effektivität und Sicherheit von Omalizumab als Add-on-Therapie bei schwerem persistierendem Asthma bronchiale wurde 2005 die Placebo kontrollierte Zulassungsstudie INNOVATE (Investigation of Omalizumab in severe Asthma Treatment) veröffentlicht. Aufnahmekriterium der Studie war ein unkontrolliertes schweres Asthma trotz optimaler Therapie der Stufe vier gemäß den GINA-Leitlinien 2002. Nach einer Therapiezeit von 28 Wochen zeigte sich eine deutliche Reduktion der Asthmaexazerbationsrate sowie eine Reduktion des Exazerbations-Schweregrades um 50 %. Definiert wurde eine Exazerbation als Reduktion des  $FEV_1 < 60\%$  des individuellen Bestwertes mit Bedarf an systemischen Steroiden und Notfallbehandlung. Positive Effekte erwiesen sich durch Verbesserung des PEF und  $FEV_1$  sowie der Reduktion von Notfallbehandlungen. Mithilfe des Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ) wurde eine Verbesserung der Lebensqualität evaluiert. Die Bewertung der Therapieeffektivität durch Arzt und Patient schnitt besser ab als unter Placebo (Humbert et al., 2005). In einer Metaanalyse werteten Bousquet et al. sieben Studien hinsichtlich der Effektivität von Omalizumab aus. Die Ergebnisse der

INNOVATE-Studie konnten bestätigt werden (Bousquet et al., 2005). Chipps et al. konstatierten in sechs der sieben Studien eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität (Chipps et al., 2006). Omalizumab ermöglichte im Verlauf der Therapie, bei gleichbleibend guter Asthmakontrolle, eine Dosisreduktion systemischer und inhalativer Steroide (Busse et al., 2007; Molimard et al., 2008). Es zeigte sich eine hohe Compliance bei Omalizumab-Patienten (Broder et al., 2009). Die Effektivität des Medikaments bestätigte sich auch unter Alltagsbedingungen (Brusselle et al., 2009). Im Kindesalter zeigte die Anti-IgE-Therapie ähnliche Effektivität. Für die Altersgruppe der 6- bis 12-Jährigen wurde eine Reduktion der Asthmaexazerbationsrate nachgewiesen. (Lanier et al., 2009; Milgrom et al., 2001). Die Bedarfsmedikation sowie die ICS-Dosis konnte reduziert bzw. vollständig abgesetzt werden. Omalizumab wies einen protektiven Effekt gegenüber asthmabedingten stationären Aufnahmen auf (Milgrom et al., 2001). Im Kindesalter induzierte Omalizumab eine Steigerung der Leistungsfähigkeit und Lebensqualität (Lemanske et al., 2002). Das Risiko für Schulfehlzeiten reduzierte sich (Milgrom et al., 2007). Ähnlich positive Ergebnisse konnten für das Adoleszentenalter eruiert werden (Massanari et al., 2009). Allergisch bedingte saisonale Asthmaexazerbationen reduzierten sich unter Omalizumab, es zeigte sich kein präventiver Einfluss auf viral bedingte Exazerbationen (Busse et al., 2011).

Die Effektivität von Omalizumab bleibt auch bei langfristiger Therapie erhalten. In einer Real-Life-Studie verbesserte sich die Exazerbationsrate nach einem Jahr um 65 %, nach vier Jahren um 70 % (Tzortzaki et al., 2012). Eine andere Arbeitsgruppe wies nach vier Jahren eine Steigerung der Lebensqualität, des GETE-Scores und des FEV<sub>1</sub> sowie die Reduktion schwerer Exazerbationen um 94,7 % bzw. bei milden Exazerbationen um 41,8 % nach (Menzella et al., 2012). Hinsichtlich Sicherheit und Verträglichkeit zeigten Kinder langfristig eine gute Toleranz (Berger et al., 2003; Lanier et al., 2009). Nicht alle Patienten profitierten von einer Therapie mit Omalizumab. In der Metaanalyse wurden ca. 61 % als Responder eingestuft (Bousquet et al., 2007). Im Verlauf der Therapie berichteten viele Studien über einen Anstieg des Gesamt-IgE-Spiegels. Ursache ist die verlängerte Halbwertszeit des IgE nach Komplexbildung mit Omalizumab (Hamilton et al., 2005). Responder und Non-Responder wiesen gleichermaßen eine starke Reduktion des freien IgE auf (Slavin et al., 2009). Bei Respondern bestand eine Korrelation zwischen der Konzentration an freiem IgE, der Omalizumab-Konzentration und der klinischen Symptomatik (Slavin et al., 2009). Behandlungserfolge ergaben sich sowohl

für niedrige als auch hohe IgE-Ausgangswerte, wobei niedrige basale IgE-Spiegel eine geringere Ansprechrate auf Omalizumab zeigten (Bousquet et al., 2007). Patienten mit niedrig basalem IgE könnten von einer Dosiserhöhung profitieren (Ankerst et al., 2010). Eine off-Label Studie belegte eine positive Ansprache der Anti-IgE-Therapie bei hohem und niedrigem Gesamt-IgE außerhalb des Indikationsbereiches (Asai et al., 2011).

Bei Patienten der INNOVATE-Studie wurde nach Abbruch der 28-wöchigen Omalizumab-Therapie mittels eines mathematischen Modells ein Abfall des Gesamt-IgE mit Anstieg des freien IgE eruiert. Nach einer gewissen Verzögerungszeit kam es zu einer Verschlechterung der klinischen Symptomatik (Slavin et al., 2009). Die Downregulation des FcεRI-Rezeptors und die anti-inflammatorische Suppression von IL-4, IL-8 und IL-13 scheint nach Abbruch der Therapie reversibel zu sein (Oliver et al., 2010; Saini et al., 1999).

Langzeitstudien belegen eine dauerhafte Wirkung von Omalizumab. Nach Beendigung einer sechsjährigen Therapie wies ein Studienkollektiv in den folgenden 12 bis 14 Monaten weiterhin stabile klinische Werte auf. Dies wird auf eine immunmodulative Wirkung durch dauerhafte Reduktion der Reaktivität von Basophilen und Mastzellen zurückgeführt. Additive Effekte durch Bildung von Allergen-spezifischen IgG<sub>4</sub>-Antikörper werden vermutet (Nopp et al., 2007). Nach drei weiteren Jahren kam es bei der Mehrzahl der Patienten zu keiner klinischen Verschlechterung. Bei gleicher IgE/FcεRI-Rezeptor-Konzentration bestand eine niedrigere Aktivität der Basophilen im Vergleich zur Kontrollgruppe. Omalizumab scheint langfristig die triggernde Wirkung von Allergenen auf Effektorzellen zu reduzieren (Nopp et al., 2010).

Im Hinblick auf eine gemeinsame Therapie von Asthma und dessen Komorbiditäten hat die Anti-IgE-Therapie anscheinend ein hohes Erfolgspotential (Thomas, 2006). Aktuelle Forschungsaktivitäten beschäftigen sich mit der Therapie bestimmter Urtikaria-Subtypen sowie des idiopathischen Angioödems (Sands, Blume & Schwartz 2007; Wieczorek, Kapp & Wedi, 2011). Erste Erfolge wurden in der Therapie von Latex-Allergie, eosinophiler Gastroenteritis, Urticaria, Mastozytose, Nasenpolypsis und Anaphylaxie beobachtet (Gevaert et al., 2013; Sanchez et al., 2012). Patienten mit allergischer Rhinitis und Nahrungsmittelallergien profitierten von Omalizumab. Die Studienlage zur atopische Dermatitis zeigt kontroverse Ergebnisse (Kopp, 2011).



## 2. Fragestellung

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die Auswirkungen einer Omalizumab-Therapie auf die Veränderungen im Krankheitsverlauf zu untersuchen. Damit gerade im Kindes- und Jugendalter bei langfristiger Therapie ausschließlich die notwendige Dosis von Omalizumab appliziert wird, sollen Möglichkeiten eines bis dato nicht vorhandenen routinefähigen Therapiemonitorings aufgezeigt werden. Erste eigene klinische Hinweise für ein Monitoring mittels des ADVIA Centaur® Sandwich-Immunoassays werden untersucht. Ferner interessiert die Frage, ob durch Serumspiegelbestimmung des freien IgE und des therapeutischen Antikörpers Omalizumab, basierend auf einem neuartigen ELISA-Konzept (*recoveryELISA*®), Möglichkeiten für eine differenziertere Therapieüberwachung eröffnet werden. Im Einzelnen wird folgenden Fragestellungen nachgegangen:

- Wann kommt es zu einer klinischen Symptomverbesserung nach Therapiebeginn mit Omalizumab?
- Welche klinischen Effekte ergeben sich auf die Parameter: klinische Symptomatik, Exazerbationsrate, Lebensqualität & Leistungsfähigkeit, Komorbiditäten, Asthmakontrolle, Compliance, Lungenfunktionsparameter (PEF, FEV<sub>1</sub>, spezifische Resistance, Raw), Basismedikation und Dosierung?
- Besteht ein Zusammenhang zwischen klinischer Verbesserung und Veränderungen der Gesamt-IgE-Konzentration?
- Ist unter einer Therapie mit Omalizumab eine Reduktion des Gesamt-IgE-Spiegels mittels ADVIA Centaur® Sandwich-Immunoassay nachweisbar?
- Welchen Effekt zeigt die Serumspiegelbestimmung des freien IgE durch den *recoveryELISA*® bei Patienten mit einer Omalizumab-Therapie?
- Besteht eine Korrelation zwischen der Analyse des Gesamt-IgE mittels ADVIA Centaur® Sandwich-Immunoassay und des freien IgE im Serum durch den *recoveryELISA*® ?
- Inwieweit ergeben sich durch die Resultate der Arbeit neue Aspekte im Hinblick auf ein routinefähiges Therapiemonitoring bei Patienten mit einer Omalizumab-Medikation?

### **3. Material und Methoden**

#### **3.1 Studiendesign und Patientenkollektiv**

##### **3.1.1 Studiensetting**

Die prospektive, konfirmatorische, therapeutische Längsschnittstudie erfasst 13 Patienten im Kindes- und Jugendalter mit einem schweren persistierenden allergischen Asthma bronchiale, die eine Therapie mit dem humanisierten monoklonalen Antikörper Omalizumab erhielten. Die Erhebung der Daten erfolgte im Funktionsbereich Pädiatrische Pneumologie und Allergologie des Zentrums für Kinderheilkunde und Jugendmedizin des Universitätsklinikums Gießen und Marburg GmbH. Der Beobachtungszeitraum der Studie lag zwischen September 2005 und Mai 2013.

##### **3.1.2 Studienkriterien**

Voraussetzung zur Teilnahme an der Studie war das Vorliegen eines schweren persistierenden Asthmas (NVL, 2005 und 2013). Einschlusskriterium war ein Asthma allergischer Genese mit dem Nachweis einer Sensibilisierung auf ein ganzjähriges Aeroallergen sowie ein therapierefraktäres klinisches Krankheitsbild, trotz hochdosierter inhalativer Steroidtherapie in Kombination mit LABA oder LTRA bzw. systemischer Steroidtherapie in den letzten drei Monaten. Als therapierefraktär wurden ganztägige Beschwerden, häufige Asthmaexazerbationen sowie stationäre Aufenthalte, der wiederholte Einsatz von Bedarfsmedikation und eine deutliche Einschränkung der Lebensqualität gewertet.

Eine nicht gesicherte Diagnose, mangelnde Compliance sowie ein asthmatisches Krankheitsbild mit fehlender allergischer Genese zählten zu den Ausschlusskriterien. Gleiches galt für eine zusätzliche systemische Erkrankung, eine niedrige Asthmastufe, bzw. bis dato inadäquate Therapie gemäß Empfehlung. Ein außerhalb der Dosierungstabelle für Omalizumab bestimmtes Gesamt-IgE führte zu keinem Ausschluss.

##### **3.1.3 Beschreibung des Patientenkollektivs**

Das Alter der Patienten zu Therapiebeginn lag zwischen 8 und 17 Jahren mit einem Durchschnittsalter von 12,3 Jahren (Standardabweichung (SD):  $\pm 2,5$  Jahre). Der Median betrug 13 Jahre (6 männlich, 7 weiblich). Neben dem schweren persistierenden Asthma fanden sich bei 11 Probanden folgende Komorbiditäten: 77 % der Patienten hatten eine allergische Rhinokonjunktivitis ( $n = 10$ ), 23 % eine Nahrungsmittelallergie

(Erdnuss) (n = 3), 15 % eine Insektengiftallergie (n = 2). 38,4 % wiesen eine atopische Dermatitis auf (n = 5), eine Adipositas (> 97. Perzentile) lag bei einem Patienten vor.

<b>Nr.</b>	<b>Alter</b>	<b>Geschlecht</b>	<b>Diagnose</b>	<b>Sensibilisierung (CAP-RAST-Klassifikation)</b>
<b>1</b>	13	m	Asthma IV Rhinokonjunktivitis Z. n. Insektengift- allergie	Kl. 1: Eiklar Kl. 2: Weizenmehl, Karotte, Sellerie Kl. 3: Sojabohne, Haselnuss Kl. 5: Erdnuss
<b>2</b>	13	m	Asthma IV Rhinokonjunktivitis Neurodermitis	Kl. 2: Milcheiweiß, Weizen- mehl, Sojabohne, Liesch- gras, Roggen, Dorsch Kl. 3: Erdnuss, Cladosporium herbarum, Birke, Beifuss, Aspergillus fumigatus Kl. 4: Eiklar, Katze Kl. 5: Alternaria alternata Kl. 6: Hund, Hausstaub
<b>3</b>	17	f	Asthma IV Rhinokonjunktivitis	Kl. 3: Hausstaubmilbe, Gräser, Kräuter
<b>4</b>	8	f	Asthma III-IV	ganzjährige Aeroallergene
<b>5</b>	11	f	Asthma III-IV Rhinokonjunktivitis Neurodermitis Nahrungsmittel- allergie	Kl. 2: Hausstaub, Katze, Weizenmehl, Lieschgras, Birke, Beifuß Kl. 3: Sojabohne, Roggen, Cladosporium herbarum Kl. 4: Hund Kl. 5: Dorsch Kl. 6: Hühnereiweiß, Milcheiweiß, Erdnuss
<b>6</b>	10	f	Asthma III-IV Rhinokonjunktivitis Neurodermitis Nahrungsmittel- allergie Insektengiftallergie	Kl. 1: Biene, Cladosporium herbarum Kl. 2: Beifuß, Hund, Katze Kl. 3: Lieschgras, Roggen Kl. 4: Birke, Hausstaub
<b>7</b>	15	m	Asthma III-IV Rhinokonjunktivitis	Kl. 2: Katze, Hund, Birke, Beifuß Kl. 5: Roggen Kl. 6: Hausstaub, Lieschgras
<b>8</b>	13	f	Asthma III-IV Rhinokonjunktivitis Neurodermitis	Kl. 3: Hund, Cladosporium herbarum, Beifuß Kl. 4: Katze, Roggen Kl. 5: Lieschgras, Birke Kl. 6: Hausstaub

<b>9</b>	10	m	Asthma III-IV Rhinokonjunktivitis Polyvalente Sensibilisierung	Kl. 2: Eiklar, Milch-Eiweiß, Sojabohne Kl. 3: Hund, Hausstaub, Wei- zenmehl, Erdnuss, Beifuss Kl. 4: Lieschgras, Roggen, Katze, Rind Kl. 5: Birke Kl. 6: Pferd
<b>10</b>	13,5	m	Asthma III-IV Rhinokonjunktivitis Polyvalente Sensibilisierung	Kl. 2: Katze Kl. 4: Lieschgras, Roggen Prick: Gräser, Getreide, Hund, Birke, Katze, Roggen
<b>11</b>	12	m	Asthma IV Adipositas	Kl. 3: Hund Kl. 6: Hausstaub
<b>12</b>	10	f	Asthma IV	Kl. 2: Hausstaub, Hund Kl. 4: Schimmelpilz
<b>13</b>	15	f	Asthma IV Rhinokonjunktivitis Neurodermitis Nahrungsmittel- allergien Polyvalente Sensibilisierung	Kl. 1: Kuhmilch Kl. 2: Eiklar, Hund, Alternaria, Apergillus Kl. 3: Beifuß, Dorsch, Erdnuss, grüner Apfel, Karotte, So- ja, Sellerie, Weizenmehl Kl. 5: Birke, Haselnuss, Roggen Kl. 6: Hausstaub, Hasel, Lieschgras

**Tab. 3:** *Patientenkollektiv im Überblick: Diagnose, Geschlecht, Alter und CAP-RAST-Klassen (Kl. 0: < 0,35 kU/l = negativ; Kl. 1: 0,35 - 0,7 kU/l = grenzwertig positiv; Kl. 2: 0,7 - 3,5 kU/l = schwach positiv; Kl. 3: 3,5 - 17,5 kU/l = positiv; Kl. 4: 17,5 - 50 kU/l stark positiv; Kl. 5: 50 - 100 kU/l = sehr stark positiv; Kl. 6: > 100 kU/l = sehr stark positiv)*

Der Mittelwert des Gewichts zu Beginn der Therapie lag bei 44,5 kg (SD:  $\pm$  12,9 kg, Spannweite: 28,8 - 70,3 kg). Alle Patienten wiesen ein schweres allergisches persistierendes Asthma bronchiale der Stufe IV bzw. ein schweres unkontrolliertes Asthma auf. Im Vorfeld wurden Maßnahmen zur Expositionsprophylaxe und Allergenkenz veranlasst. Bei einem der Probanden war dies nur bedingt möglich, da die Familie einen Ferienhof mit Tieren betreibt. Bei fünf Patienten war bereits eine SIT (spezifische Immuntherapie) gegen Gräser oder Insektengift durchgeführt worden, die bei zwei Patienten aufgrund einer anaphylaktischen Reaktion zum Abbruch führte. Trotz dieser Maßnahmen bestand bei den Patienten eine deutliche Einschränkung der Lebensqualität. Allen Patienten gemein waren häufige Exazerbationen mit Beeinträchtigung sportlicher Aktivitäten. Aufenthalte in Rehakliniken und stationäre

Aufnahmen im Rahmen von Exazerbationen waren häufig notwendig. Vor Beginn der Add-on Therapie mit Omalizumab gaben die Probanden als Hauptsymptome nächtlichen Husten, ausgeprägte Luftnot und eine verminderte Belastbarkeit an. Alle Patienten benötigten in den letzten drei Monaten eine systemische Steroidtherapie. Aufgrund der steroidalen Nebenwirkungen wiesen zwei Patienten einen cushingoiden Habitus auf. Die Dauermedikation bestand vorwiegend aus hochdosierten ICS ( $\geq 400 \mu\text{g}$  Budesonid-Äquivalent/Tag bzw.  $\geq 200 \mu\text{g}$  Fluticason/Tag) mit LABA bzw. LTRA und Salbutamol als Notfallspray (Tab. 4).

Nr.	Gewicht (kg) <sup>1</sup>	Gesamt-IgE (IU/ml) <sup>1</sup>	Exazerbation <sup>1,2</sup>	Inhalative Glukokortikoide <sup>1</sup>	Sonstiges
1	41	982,0	5	1000 $\mu\text{g}$ Fluticason/Tag	fam. atopische Vorbelastung; Hyposensibilisierung Insektengift
2	28,8	2.575,0	0,1mg/kg KG Steroid dauerhaft	400 $\mu\text{g}$ Beclomethason/Tag	
3	62	2.023,0	5	400 $\mu\text{g}$ Beclomethason/Tag	Hyposensibilisierung abgebrochen
4	31,5	179,2	3-4	400 $\mu\text{g}$ Beclomethason/Tag	
5	46,5	1896,0	3-4	320 $\mu\text{g}$ Budesonid/Tag	
6	31,5	754,1	5-6	200 $\mu\text{g}$ Fluticason/Tag	Hyposensibilisierung Insektengift
7	57,4	2.210,0	2-3	200 $\mu\text{g}$ Fluticason/Tag	Hyposensibilisierung abgebrochen; fam. atopische Vorbelastung
8	49,5	1.741,0	3-4	400 $\mu\text{g}$ Budesonid/Tag	fam. atopische Vorbelastung
9	31,5	1.204,0	4	500 $\mu\text{g}$ Fluticason/Tag	ganzjährige Exposition durch Tierhaltung (Ferienhof); fam. atopische Vorbelastung
10	49,4	164,6	4	400 $\mu\text{g}$ Beclomethason/Tag	Hyposensibilisierung Gras/Roggen;

					fam. atopische Vorbelastung
<b>11</b>	70,3	418,9	Prednison Puls-therapie dauerhaft	400 µg Beclomethason/Tag	fam. Atopische Vorbelastung
<b>12</b>	40,5	243,9	2-3	400 µg Beclomethason/Tag	fam. Atopische Vorbelastung
<b>13</b>	38,5	3979,3	12	400 µg Beclomethason/Tag	fam. atopische Vorbelastung
<sup>1</sup> = vor Zusatztherapie mit Omalizumab; <sup>2</sup> = bezogen auf ein Jahr					

**Tab. 4:** Charakterisierung des Patientenkollektivs: Gewicht, Gesamt-IgE, Exazerbationsrate und ICS-Dosis vor Beginn der Anti-IgE-Therapie

### 3.2 Methoden

#### 3.2.1 Studienablauf

Bezüglich des Studienvorhabens erfolgte ein zustimmendes Votum durch die Ethikkommission des Fachbereichs Humanmedizin der Justus-Liebig-Universität Gießen (Az 80/11). Nach Aufklärung und Einwilligung der Eltern und Patienten wurden diese in die Studie eingeschlossen. Vor Omalizumab-Erstinjektion, drei und sechs Monate nach Therapiebeginn wurden folgende Parameter erhoben: Ein Anamnesegepräch, eine klinische Untersuchung, eine Befragung mittels ACT (Asthma Control Test) sowie eine Bodyplethysmographie. Die Bestimmung des Gesamt-IgE erfolgte ca. 10 - 30 Minuten vor einer Omalizumab-Injektion und wenigstens zwei Wochen nach der letzten Injektion. Die Serumproben wurden hinsichtlich des Gesamt-IgE durch den ADVIA Centaur® Gesamt-IgE-Test untersucht. Das freie IgE wurde mittels *recovery*ELISA® in Kooperation mit der Firma BioTeZ Berlin bestimmt.

#### 3.2.2 Therapiedurchführung

Die Applikation von Omalizumab erfolgte gemäß Fachinformation der Novartis Pharma GmbH (Novartis Pharma GmbH, 2012) anhand der aktuellen Dosistabelle zum jeweiligen Zeitpunkt (Abb. 7). In Abhängigkeit von Gewicht und basalem Gesamt-IgE-Spiegel wurde anhand der Dosierungstabelle bzw. der Formel  $0,016 \times \text{kg/KG} \times \text{IgE Basiswert (IU/ml)}$  (Bousquet et al., 2005), die zu applizierende Dosis individuell bestimmt. Für Patienten mit sehr hohen IgE-Spiegeln lagen zum Zeitpunkt des Studienbeginns keine validen Daten bezüglich einer Anti-IgE-Therapie vor. Die Dosis wurde mit Bedacht gewählt und lag teilweise niedriger als nach genannter Formel

errechneter Empfehlung. Alle gewählten Dosierungen vor Therapiebeginn befanden sich zwischen 150 und 1200 mg pro Monat.

IgE-Basiswert (IE/ml)	Körpergewicht (kg)									
	>20-25	>25-30	>30-40	>40-50	>50-60	>60-70	>70-80	>80-90	>90-125	>125-150
≥30–100	75	75	75	150	150	150	150	150	300	300
>100–200	150	150	150	300	300	300	300	300	225	300
>200–300	150	150	225	300	300	225	225	225	300	375
>300–400	225	225	300	225	225	225	300	300		
>400–500	225	300	225	225	300	300	375	375		
>500–600	300	300	225	300	300	375				
>600–700	300	225	225	300	375					

**Abb. 7:** Omalizumab-Dosierungstabelle zu Beginn der Studie (gelber Bereich: Applikation alle vier Wochen; roter Bereich: Applikation alle zwei Wochen; weißer Bereich: außerhalb des Applikationsbereiches, keine Anti-IgE Gabe)

### 3.2.3 Anamnese und klinische Parameter

Es erfolgte eine gezielte Befragung der Patienten hinsichtlich typisch asthmatischer Beschwerden, Veränderungen des Allgemeinbefindens, dem Auftreten unerwünschter Nebenwirkungen und der Verträglichkeit von Omalizumab. Die Veränderungen des Krankheitsbildes in Abhängigkeit von körperlicher Anstrengung, psychosozialer Belastung, Umwelt- und Infekteinflüssen, spezifischen Allergenen und unspezifischen Reizen vor, während und nach der Therapie mit Omalizumab waren von Interesse. Die Schwere und Häufigkeit von Asthmaexazerbationen sowie die Anzahl benötigter Notfallbehandlungen und stationärer Aufenthalte wurden dokumentiert, wobei eine Exazerbation als eine Verschlechterung des klinischen Bildes mit Bedarf an systemischen Steroiden definiert wurde. Als Parameter zur Einschätzung der Lebensqualität dienten Schulfehltag, Einschränkung bei alltäglichen und sportlichen Aktivitäten, die Leistungsfähigkeit und die Selbsteinschätzung durch den Patienten. Weitere Parameter waren der Einsatz von Bedarfsmedikation, die Veränderungen der Tages- und Nachtsymptome unter bestehender Basismedikation sowie der Bedarf an systemischen und inhalativen Glukokortikoiden.

Die klinische Untersuchung fokussierte sich auf die Manifestation von Husten, Pfeifen, Giemen und Brummen, körperlichen Auffälligkeiten und der Beurteilung des Allgemeinzustandes. Veränderungen der Komorbiditäten wurden erfasst. Die Compliance ergab sich aus dem Anamnesegespräch und der Fremdanamnese der Eltern. Anhand der GETE-Kriterien (ärztlicher Gesamteindruck, Spirometrie, Tages- und Nachtsymptome, Gebrauch von Bedarfsmedikation und Exazerbationsrate) erfolgte die Einschätzung der Therapieeffektivität. Bei exzellenter/guter Verbesserung der Asthmasymptomatik wurden die Patienten als Responder, bei gleichbleibend bis schlechter Symptomatik als Non-Responder eingestuft.

### **3.2.4 Der Asthmakontrolltest (ACT)**

Der Asthmakontrolltest dient zur Erfassung der Asthmakontrolle und Optimierung der Therapie im klinischen Alltag. Gemäß den GINA-Leitlinien umfasst der Fragebogen in schneller, präziser und einfacher Form die wichtigsten multidimensionalen Aspekte des Asthma bronchiale (Nathan et al., 2004; Schatz et al., 2006). In Zusammenarbeit mit einem amerikanischen Expertenrat wurde aus einem 22-Fragen-Prototyp ein Fragebogen entwickelt, der mit hoher Sensitivität und Spezifität eine Differenzierung der Asthmakontrolle ermöglicht. Es besteht eine hohe Konkordanz zwischen den Ergebnissen des ACT und der Einschätzung der Asthmakontrolle durch einen Spezialisten (Nathan et al., 2004; Schatz et al., 2006). Der Fragebogen basiert auf fünf Einheiten bezogen auf die Zeitspanne der letzten vier Wochen. Pro Frage stehen jeweils in gleicher Gewichtung fünf mögliche Antworten auf einer Likert-Skala zur Auswahl. Je höher die Punktzahl, umso besser die Asthmakontrolle. Nach Summierung der einzelnen Punkte ergibt sich eine Endpunktzahl, die in einem Scoring-System von 5 (schlechtes unkontrolliertes Asthma) bis 25 (komplett kontrolliertes Asthma) reicht. Die einzelnen Dimensionen umfassen Medikamentengebrauch, Selbsteinschätzung des Patienten, Symptome (tagsüber und nachts) sowie den Einfluss der Erkrankung auf Funktion und Rolle des Individuums im Alltag (Abb. 8). Spirometrische Parameter fließen nicht in den Fragebogen ein. Bei einer Punktzahl von  $\leq 19$  liegt ein unkontrolliertes Asthma vor (Schatz et al., 2006).



### Asthmakotrolltest (ACT)

1. Wie oft hat dein Asthma dich in den letzten 4 Wochen daran gehindert, bei der Arbeit, in der Schule oder zu Hause so viel zu erledigen wie sonst?				
Immer	Meistens	Manchmal	Selten	Nie
<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

2. Wie oft hast du in den letzten 4 Wochen unter Kurzatmigkeit gelitten?				
Mehr als einmal am Tag	Einmal am Tag	3 bis 6 Mal pro Woche	Ein- oder zweimal pro Woche	Überhaupt nicht
<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

3. Wie oft bist du in den letzten 4 Wochen wegen Asthmabeschwerden nachts wach geworden oder morgens früher als gewöhnlich aufgewacht?				
4 oder mehr Nächte pro Woche	2 oder 3 Nächte pro Woche	Einmal pro Woche	Ein- oder zweimal in den letzten 4 Wochen	Überhaupt nicht
<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

4. Wie oft hast du in den letzten 4 Wochen dein Notfallmedikament zur Inhalation eingesetzt?				
3 Mal am Tag oder öfter	1 oder 2 Mal am Tag	2 oder 3 Mal pro Woche	Einmal pro Woche oder weniger	Überhaupt nicht
<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

5. Wie gut hattest du in den letzten Wochen dein Asthma unter Kontrolle?				
Überhaupt nicht	Schlecht	Einigermaßen	Gut	Völlig
<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

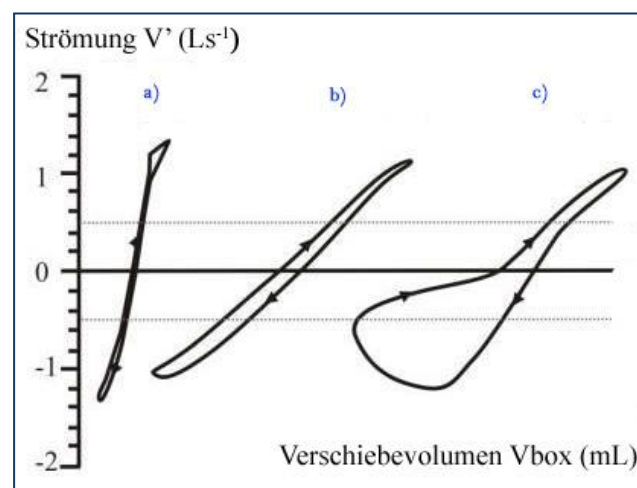
Gesamtpunktzahl: \_\_\_\_

**Abb. 8:** Asthmakontrolltest (ACT)

### 3.2.5 Lungenfunktionsdiagnostik

Zur Diagnostik und Verlaufsbeobachtung der Lungenfunktionsparameter wurde der Ganzkörperbodyplethysmograph der Firma CareFusion Germany (vormals Jaeger®) eingesetzt. Die Messung erfolgte nach täglicher Eichung unter Berücksichtigung von BTPS-Bedingungen. Unter Einbezug von Geschlecht, Alter und Körpergröße wurden alle gemessenen Ergebnisse anhand von pädiatrischen Sollwerten relativiert.

Die erste der drei Messphasen beginnt mit der Registrierung der Atemruhelage über das Mundstück. Die Untersuchung erfolgt im Sitzen, innerhalb der luftdicht verschlossenen Kammer des volumenkonstanten Bodyplethysmographen unter Verwendung einer Nasenklammer. Über die Messung des Atemstroms und das parallel aufgezeichnete Verschiebevolumen der Kammer, das die Druckveränderungen bei der Atmung widerspiegelt und Rückschlüsse auf das Füllungsvolumen der Lunge zulässt, wird der spezifische Widerstand (sRaw) automatisch bestimmt und fortlaufend als Widerstandskurve (Resistance-Kurve) aufgezeichnet. Die Messung von sRaw ist ein objektiver Parameter, weitgehend unabhängig von Alter, Größe und Geschlecht. Der Normwert im Kindesalter ist  $< 1 \text{ kPa} \cdot \text{s}$ . Die Abflachung der Atemschleife sowie eine golfschlägerartige Deformierung der Kurve weisen auf eine Obstruktion hin (Abb. 9). Der reziproke Kehrwert von sRaw bildet die spezifische Leitfähigkeit (sGaw) (CareFusion Germany, Version 5.2; Smith, 2013).

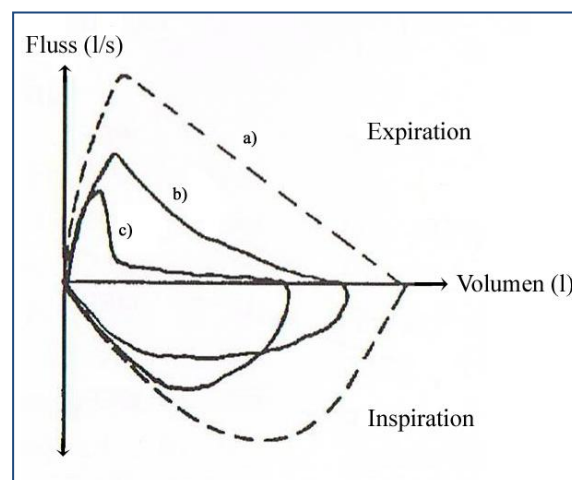


**Abb. 9:** sRaw-Atemschleife a) Normale Lungenfunktion b) Obstruktion der großen, zentralen Atemwege c) Obstruktion der kleinen, peripheren Atemwege, Verteilungsstörung (modifiziert nach Smith, 2012)

Die zweite Messphase dient zur Bestimmung der Lungenvolumina. Über einen Shutter wird am Ende der Expiration in Atemruhelage das Klappenventil im Gerät

verschlossen und eine Verschlussdruckkurve aufgezeichnet. Das Intrathorakale Gasvolumen (ITGV) entspricht der funktionellen Residualkapazität (FRCpleth) und ist ein Maß für Überblähung. Über eine Abflachung der Verschlussdruckkurve ist dies visuell nachvollziehbar. Aus dem Quotienten sRaw und FRCpleth wird der totale Atemwegswiderstand (Resistance) berechnet, der den Strömungswiderstand der zentralen Atemwege beschreibt. Der sRaw spiegelt die Wechselwirkung zwischen ITGV und Raw wider (CareFusion Germany, Version 5.2; Criée et al., 2009; Smith, 2013). Nach Öffnung des Klappenventils erfolgt eine maximale sukzessive Expiration gefolgt von einer maximalen Inspiration. Durch diese Atemmanöver können die totale Lungenkapazität (TLC), das expiratorische Reservevolumen, die inspiratorische Vitalkapazität (IVC) und das Residualvolumen (RV) bestimmt werden. Im Gegensatz zum sRaw sind Raw, RV und TLC von der exakten Bestimmung der Lungenvolumina, insbesondere des ITGV abhängig (CareFusion Germany, Version 5.2; Smith, 2013).

Im Anschluss erfolgt in der dritten Messphase die Durchführung der dynamischen Spirometrie bei geöffneter Tür des Bodyplethysmographen durch ein forciertes Expirationsmanöver (Atemstoßtest) nach maximaler Inspiration. Expiratorische forcierte Vitalkapazität (FVC), Einsekundenkapazität ( $FEV_1$ ), Tiffeneau-Quotient ( $FEV_1/IVC$ ), expiratorischer Spitzenfluss (Peak Flow; PEF) und maximal expiratorischer Fluss (MEF) bei 25, 50 und 75 % des FVC werden bestimmt. Parallel erfolgt die Aufzeichnung in einem Fluss-Volumen- bzw. Volumen-Zeit-Diagramm (Care Fusion Germany, Version 5.2; Smith, 2013). Eine typisch konkave Krümmung kennzeichnet die Obstruktion im Fluss-Volumen-Diagramm (Abb.10) (Lindemann & Leupold, 2003).



**Abb. 10:** Fluss-Volumen-Diagramm a) Idealkurve; b) bronchiale Obstruktion (Asthma) c) Bronchialkollaps (Emphysem) (modifiziert nach Lindemann & Leupold, 2003)

PEF und FEV<sub>1</sub> sind integraler Bestandteil der Asthmaklassifikationssysteme. Beide Parameter sind abhängig von Mitarbeit, Größe, Alter und Geschlecht des Patienten (Smith, 2013). Pathologische Werte bestehen bei Werten < 80 % des Sollwertes. Er dient zur Einschätzung der Obstruktionsschwere und Bewertung des Reversibilitätstests (Criée et al., 2009; Smith, 2013). Der Tiffeneau-Quotient ist bei der Abgrenzung von restriktiven Krankheiten hilfreich (Smith, 2013). Zur Vermeidung von Messfehlern wurde die beste Lungenfunktion aus mindestens drei Messungen nach den ATS-Kriterien ausgewählt (CareFusion Germany, Version 5.2).

### **3.2.6 Laborchemische Messung**

Die Bestimmung des Gesamt-IgE im Serum der Patienten erfolgte durch den ADVIA Centaur<sup>®</sup> Gesamt-IgE-Test von Bayer/Siemens Healthcare Diagnostics GmbH im Zentrallabor Gießen. Durch die Zusammenarbeit mit BioTeZ Berlin konnten neue Wege der Diagnostik erschlossen werden. Unter der Projektleitung von Dr. Pavel Strohner wurde der *recovery*ELISA<sup>®</sup> entwickelt, der eine parallele Messung von freiem IgE und der Konzentration des Therapieantikörpers Omalizumab ermöglicht.

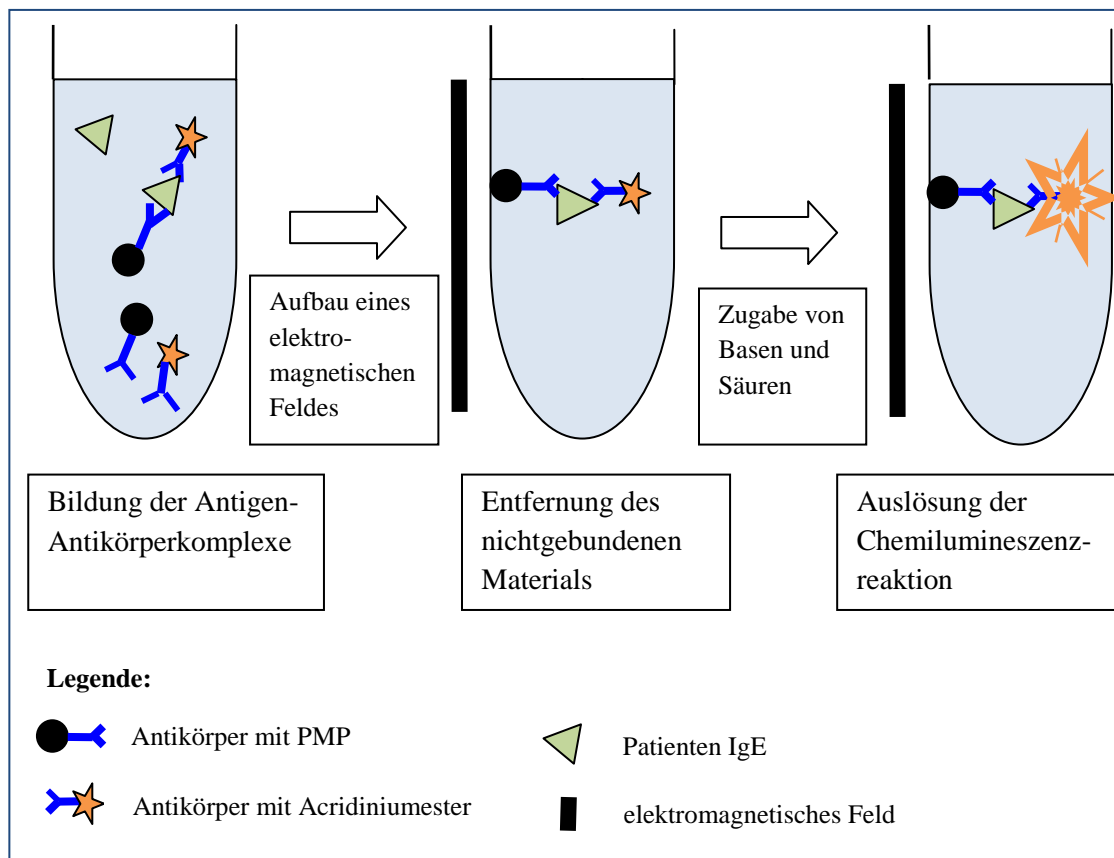
Grundprinzip beider Systeme ist der Immunoassay. Hierbei werden konstante Mengen zweier Antikörper (Ak) verwendet, die an unterschiedlichen Bindungsstellen (Epitopen) eines Antigens binden. Der Fängerantikörper befindet sich in der Festphase (Solid Phase), während der Signalantikörper in gelabelter, markierter Form in der flüssigen (Liquid, Lite) Phase vorliegt. Durch unterschiedliche Nachweisreaktionen kann die Konzentration des Signalantikörpers gemessen und somit Rückschlüsse auf die gesuchte Antigenkonzentration gezogen werden. Voraussetzung für dieses System ist eine hohe Spezifität der Antikörper für das jeweilige Epitop, eine gewisse Größe des Antigens sowie unterschiedliche Bindungsstellen der beiden Antikörper (Strohner et al., 2008).

#### **3.2.6.1 ADVIA Centaur<sup>®</sup> Gesamt-IgE-Test**

Beim ADVIA Centaur<sup>®</sup> Gesamt-IgE-Test handelt es sich um ein automatisches Analysegerät basierend auf dem Prinzip des direkten chemiluminometrischen Sandwich-Immunoassays. Zur Durchführung der Analyse benötigt das Assaysystem zwei konstante Mengen zweier Antikörper auf IgE, die an unterschiedlichen Bindungsstellen des Patientenantigens ansetzen. Der erste Antikörper ist ein polyklonaler Ziege-anti-Human-IgE-Antikörper, der sich im Lite-Reagenz befindet und mit Acridiniumester kovalent verbunden ist. Acridiniumester dient als

Chemilumineszenzmarker. Als zweiter Antikörper in der Solidphase arbeitet der ADVIA Centaur® mit einem monoklonalen Maus-anti-Human-IgE-Antikörper, bei dem eine kovalente Verbindung an paramagnetische Partikel (PMP) in Form von Eisenoxidkristallen besteht (Siemens Healthcare Diagnostics, 2008, Abb.11).

Zunächst wird durch Zentrifugation der Probe das Patientenserum gewonnen und 30 µl Serum abpipettiert. 100 µl der Lite-Reagenz werden mit dem an Acridiniumester gebundenen Antikörper und 450 µl der Festphase mit dem an paramagnetische Partikel gebundenen Capture-Antikörper zur Probe hinzugegeben und zusammen für 7,5 Minuten bei 37°C inkubiert. Der nachfolgende Antigen-Antikörper-Komplex besteht aus PMP → Maus-anti-Human-IgE-Antikörper → Patienten-IgE-Antigen → Ziege-anti-Human-IgE-Antikörper → Acridiniumester (Siemens Healthcare Diagnostics, 2008).



**Abb. 11:** Funktionsprinzip des ADVIA Centaur® Gesamt-IgE-Tests

Um das nichtgebundene Material zu entfernen, wird ein magnetisches Feld aufgebaut. Beim nachfolgenden Waschvorgang mit entionisiertem Wasser bleiben die durch die paramagnetischen Partikel fixierten Antigen-Antikörper-Komplexe in der Probe zurück. (Siemens Healthcare Diagnostics, 2008). Durch die Zugabe von 300 µl Reagenz A

(Säuren) und B (Basen) wird als letzter Schritt die Chemilumineszenz-Reaktion ausgelöst. Im sauren Milieu wird der Acridiniumester oxidiert und anschließend durch die basische Reaktion die Chemilumineszenz aktiviert (Siemens Healthcare Diagnostics, 2008; Weeks et al., 1983). Die freiwerdende Energieform stellt sich als Licht dar (Woodhead & Weeks, 1989). Dieses emittierte Licht wird in relativen Einheiten (RLU = Relative Light Unit) gemessen und steht im direkten proportionalen Bezug zur Gesamt-IgE-Konzentration im Serum der Patientenprobe. Aus den Messwerten errechnet der ADVIA Centaur<sup>®</sup> die endgültige Gesamt-IgE-Konzentration in IU/ml (Siemens Healthcare Diagnostics, 2008). Zum Funktionsprinzip des ADVIA Centaur<sup>®</sup> Gesamt-IgE-Tests siehe Abb.11.

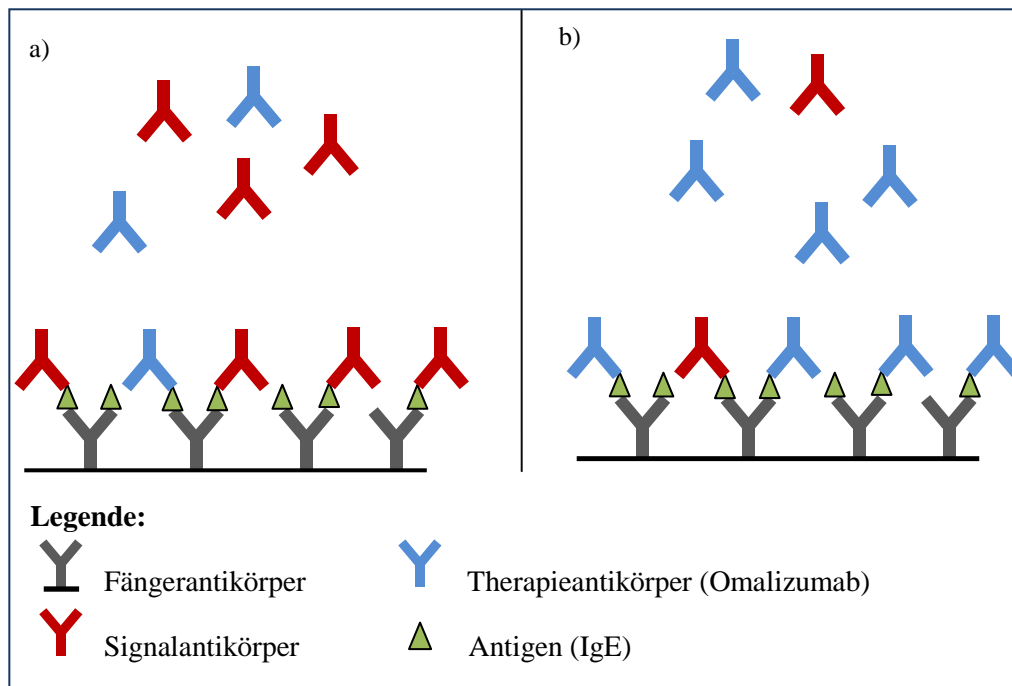
Der ADVIA Centaur<sup>®</sup> Gesamt IgE-Test verfügt über ein Kalibratorsystem für Lite- und Solid-Phase, das nach dem WHO-Standard 75/502 festgelegt wurde und die Stabilität im System gewährleistet. Eine Basiskurvenkalibration wird jeweils bei Verwendung einer neuen Charge Lite- und Solid-Phase über die jeweilige Basiskurvenkarte und den Barcodeleser oder Tastatur durchgeführt (Siemens Healthcare Diagnostics, 2008). Beide Antikörper sind so gewählt, dass sterische Einflüsse bei der Bindung an den humanen IgE-Antikörper ausgeschlossen werden können. Auch der Acridiniumester beeinflusst aufgrund der geringen Größe die Bindung der Antikörper nicht (Weeks et al., 1983).

### **3.2.6.2 *recovery*ELISA<sup>®</sup>**

Der *recovery*ELISA<sup>®</sup> ist ein neuartiges Omalizumab/freies IgE-Testsystem, entwickelt von BioTeZ Berlin, welches 2005 zum deutschen Patent angemeldet wurde (Patent EP1957980, BioTeZ Berlin-Buch, Germany). Auf Basis der GLP (Gute Laborpraxis) und der Qualitätsnorm ISO9001 ist der *recovery*ELISA<sup>®</sup> Test-Kit mittlerweile kommerziell erhältlich (Strohner et al., 2012; Strohner et al., 2013). Die neue Technologie des *recovery*ELISA<sup>®</sup> soll als ein Verfahren der personalisierten Medizin etabliert werden, damit durch individuelle Einstellung der erforderlichen Dosis von therapeutischen Antikörpern Kosten an Biopharmaka eingespart und eine Überdosierung vermieden werden kann (Strohner et al, 2008).

Der Assay beruht auf dem modifizierten Grundprinzip eines Sandwich-Immunoassays. Der Therapieantikörper (TA) Omalizumab und freies IgE liegen parallel im Patientenserum vor. Interaktionen zwischen beiden Parametern und ihre Effekte auf das Testsystem konnten bisher nicht berücksichtigt werden (Strohner et al, 2008). Eine Studie von Strohner et al. wies auf, dass durch Anwesenheit des Therapieantikörpers im

Patientenserum die optische Dichte (O.D.) der Kalibrierungskurve reduziert wird, wodurch die Antigenbestimmung herkömmlicher Assays vermutlich beeinträchtigt wird (Strohner et al., 2010). An diesem Punkt setzt der *recoveryELISA*<sup>®</sup> an. Ein neu entwickeltes Kalibrierungssystem erfasst beide Parameter in einer multidimensionalen Kalibrierungskurve (Strohner et al., 2008). Aus standardisierten Serumproben, versetzt mit definierten Mengen an IgE und Omalizumab, wurden Standardkurven entwickelt und Referenzfunktionen für Proben mit und ohne Omalizumab abgeleitet (Strohner et al., 2013). Eine mathematische Funktion beschreibt den Effekt des Therapieantikörpers auf das Antigen (Strohner et al., 2010). Als Signalantikörper dient ein Antikörper (Ak), der an gleichem Epitop bindet wie der TA bzw. ein markierter Therapieantikörper selber. Der markierte Ak und der unmarkierte Omalizumab-Therapieantikörper konkurrieren um dasselbe Bindungsepitop (Abb. 12).



**Abb. 12:** Schematische Darstellung des *recoveryELISA*<sup>®</sup> mit kompetitiver Hemmung von Signal- und Therapieantikörper a) bei niedriger Konzentration des TA b) bei hoher Konzentration des TA

Ist viel Omalizumab im Patientenserum vorhanden, reduziert sich die Anzahl der gemessenen Signalantikörper. Sind nur wenige TA in der Probe vorhanden, ist die Konzentration der Signalantikörper größer. Daher besteht eine Korrelation zwischen der „systematischen Verringerung der Wiederfindung“ des Signalantikörpers und der Konzentration des Therapieantikörpers. Mittels mathematischer Funktionen und genauer Kenntnis der Endkonzentration des Signalantikörpers kann die Omalizumab-

Konzentration sowie das freie IgE parallel berechnet werden. Der Name *recoveryELISA*<sup>®</sup> entstammt dem Phänomen der „Wiederfindung“ des Signalantikörpers (Strohner et al., 2008; Strohner et al., 2013).

Die genaue Vorgehensweise wird im Folgenden beschrieben: Eine spezielle Mikrotiterplatte mit einem gesonderten Bereich für Kalibration und Patientenproben wurde entwickelt. Das Kalibratorareal (25 µL/Well Kalibrator IgE, 25 µL/Well Therapieantikörper, 50 µL/Well Signalantikörper) sowie das Probenareal (25 µL/Well Serumprobe, 25 µL/Well IgE Kalibrator in bekannter Konzentration, 50 µL/Well Signalantikörper) werden für 18 Stunden bei 2 bis 8°C in Dunkelheit inkubiert. Es bildet sich ein Komplex bestehend aus Fängerantikörper, freiem IgE und dem Signalantikörper. Nach dreimaligem Waschen und dem Hinzufügen von 100 µl chromogener Lösung/Well wird die Probe ein weiteres Mal für 30 Minuten bei Raumtemperatur in Dunkelheit inkubiert. Anschließend erfolgt die Stoppreaktion. Die optische Dichte beruht auf der Konzentration der markierten Signalantikörper an freiem IgE, das weder an Omalizumab noch an der Zellmembran gebunden ist. Die Messung erfolgt mittels eines 450 nm Spectrophotometers (Spectra Flour, TECAN, Crailsheim, Germany) mit anschließender zweidimensionaler Kalkulation der Werte durch XLSTAT-Pro (Addinsoft SARL, Paris, Frankreich) (Strohner et al., 2012; Strohner et al., 2013).

Zur Bestimmung des freien IgE wird das Messergebnis in eine modifizierte Michaelis-Menten-Gleichung eingesetzt. Durch Subtraktion der experimentellen nicht-spezifischen Bindung von der optischen Dichte erhält man die net-Extinktion ( $E_x$ ). Der Kehrwert bildet nach Umformung die freie IgE Konzentration  $x_a$  (Strohner et al., 2012).

$$\boxed{E = \frac{E_{\max} x_a}{(K_m + x_a)} + u} \Rightarrow \boxed{E - u = E_x = \frac{E_{\max} x_a}{(K_m + x_a)}} \Rightarrow \boxed{x_a = \frac{K_m E_x}{(E_{\max} - E_x)}}$$

**Abb. 13:** Bestimmung des freien IgE durch Umformung der Michaelis-Menten-Gleichung ( $E$  = Optische Dichte;  $E_{\max}$  = Maximum der Optischen Dichte;  $K_m$  = Michaelis Konstante;  $x_a$  = freies IgE;  $u$  = experimentelle nicht-spezifische Bindung;  $E_x$  = net-Extinktion) (Strohner et al., 2012)

Im nächsten Schritt wird die Wiederfindungsrate ( $\text{rec} = \text{recovery}$ ) ermittelt.  $\text{Rec}(x_a/x)$  beschreibt den Anteil des wiedergefundenen freien IgE ( $x_a$ ) an einer bekannten IgE-Gesamtkonzentration ( $x$ ). Zur Bestimmung von  $\text{rec}$  wird eine lineare Funktion benötigt,



die durch Addition bekannter Mengen (h) an IgE zum Patientenserum und deren Bezug zur Wiederfindung des Signalantikörpers in einer Kurve dargestellt wird:

$$x_a(h) = a + \text{rec} \cdot h$$

Anhand der Steigung wird rec abgeleitet. Die Wiederfindung des freien IgE im *recoveryELISA*® ist direkt abhängig von der Konzentration des Therapieantikörpers und wird in einer Gleichung beschrieben (Abb.14) (Strohner et al., 2012).

$$\text{rec} = \frac{x_a}{x} = \frac{1}{(1 + p_1 y)} + p_2$$

**Abb. 14:** *Recovery-Gleichung zur Bestimmung der TA-Konzentration (rec = Wiederfindungsrate;  $x_a$  = wiedergefundenes freies IgE;  $x$  = bekannte IgE Menge;  $p_1$  = Inhibitions-Koeffizient;  $p_2$  = Korrekturfaktor;  $y$  = TA) (Strohner et al., 2012)*

Mit steigender TA-Konzentration sinkt die Konzentration an freiem IgE aufgrund reduzierter O.D. (Strohner et al., 2012). Nach Umformung der Gleichung kann die Konzentration des Therapieantikörpers Omalizumab berechnet werden (Strohner et al., 2012). Das *recoveryELISA*® Forschungsassay, das bis Dezember 2009 in vorliegender Studie verwendet wurde, hat eine Messspanne von 1 - 2400 IU/ml für freies IgE in Proben ohne Omalizumab, für Proben mit Omalizumab von 1 - 600 IU/ml. Eine höhere Konzentration bedarf einer Verdünnung. Omalizumab wird zwischen 0,4 und 140 µg/ml bestimmt. Ab Januar 2010 wurden die Messungen mit dem *recoveryELISA*® IgE/Omalizumab Test-Kit (RIO) bestimmt, der kommerziell erhältlich ist. Die Messspanne des Assays für freies IgE beträgt für Proben ohne Omalizumab 1 - 2000 IU/ml; für Proben mit Omalizumab 1 – 500 IU/ml, der Therapieantikörper wird zwischen 0,4 und 80 µg bestimmt. Der Variationskoeffizient der Inter- und Intra-Assay-Variabilität wurde für freies IgE zwischen 3,2 und 12,1 % sowie für Omalizumab zwischen 6,9 und 14,4 % bestimmt (Strohner et al., 2013).

Ein Konsortium bestehend aus der Firma BioTeZ Berlin-Buch GmbH, BecherConsult GmbH, LIMETEC Biotechnologies GmbH, STRATEC Biomedical Systems AG, der Charité-Universitätsmedizin Berlin und des Universitätsklinikums Gießen und Marburg GmbH kam mit dem eingereichten Projekt „Der *recoveryELISA*® - eine neue Plattform der Therapieoptimierung und der personalisierten Medizin von Therapieantikörpern“, 2008 bis in die Endausscheidung des Strategiewettbewerbs „BioPharma“ des BMBF.

### 3.2.7 Statistik

Die Statistische Analyse erfolgte mit der Software IBM® SPSS® Statistics 20 (Copyright IBM Corporation 1989, 2011). Alle Graphiken wurden mit IBM® SPSS® Statistics 20 bzw. Microsoft Office erstellt.

Mittels deskriptiver Statistik konnten Häufigkeitsverteilung, arithmetischer Mittelwert, Median, Standardabweichung, Spannweite, Schiefe, Minimum und Maximum berechnet werden. Die Prüfung der Stichprobe auf Normalverteilung erfolgte durch Anwendung des Shapiro-Wilk-Tests. Im Vergleich zu anderen Verfahren hat der Test eine größere Power und ist besonders für kleine Stichproben ( $n < 50$ ) geeignet (Nachtigall & Wirtz, 2006; Sachs & Hedderich, 2006). Bei ein oder mehreren nicht normalverteilten Stichproben innerhalb einer Testeinheit wurde ein nicht-parametrisches Testverfahren angewandt, bei Normalverteilung ein parametrisches Verfahren.

Für den Vergleich mehrerer verbundener Stichproben erfolgte die Rangvarianzanalyse nach Friedman. Voraussetzung zur Anwendung des Tests war ein mindestens ordinalskaliertes Skalenniveau sowie das Vorliegen von mehr als zwei verbundenen Stichproben. Zum Vergleich einzelner Variablen an unterschiedlichen Messzeitpunkten wurde der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test eingesetzt. Hierbei handelt es sich um einen nicht-parametrischen Test zum Vergleich zweier abhängiger Stichproben, der auf der Bildung von Rangzahlen basiert. Eine Normalverteilung wird nicht vorausgesetzt (Bortz & Schuster, 2010; Sachs & Hedderich, 2006). Entsprechend dem Friedman-Test wurde zum Vergleich mehrerer normalverteilter verbundener Stichproben eine einfaktorielle Varianzanalyse mit Messwiederholung durchgeführt. Der Test überprüft ob signifikante Unterschiede der Mittelwerte zwischen mehreren Stichproben vorliegen. Dabei sind Normalverteilung, Homogenität und Sphärizität Voraussetzung (Bortz & Schuster, 2010). Die Überprüfung der Unterschiedshypothesen zwischen zwei abhängigen, normalverteilten Stichproben erfolgte mittels T-Test. Die Berechnung des Korrelationskoeffizienten nicht normalverteilter Stichproben wurde mit der Korrelationsanalyse nach Spearman durchgeführt. Zur Analyse dichotomer Merkmale verbundener Stichproben diente der Cochran-Q-Test (Sachs & Hedderich, 2006).

Das Signifikanzniveau von  $p < 0,05$  wurde mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % festgelegt. Um falschpositive Ergebnisse zu vermeiden wurde die Bonferroni-Holm-Prozedur zur adäquaten Alpha-Adjustierung durchgeführt (Victor et al., 2010).

## 4. Ergebnisse

### 4.1 Patienten

Von September 2005 bis Mai 2013 wurden 13 Patienten mit einem Durchschnittsalter von 12,3 Jahren (SD:  $\pm 2,5$  Jahren) in die Studie eingeschlossen. Die Therapiedauer betrug mindestens 7 und maximal 91 Monate mit einer mittleren Therapiedauer von 49 Monaten. Initial lag die durchschnittliche Dosierung von Omalizumab bei 600 mg pro Monat (SD:  $\pm 267$  mg) mit einer Spannweite von 150 – 1200 mg (Tab. 5). Die gewählten Dosierungen befanden sich innerhalb der vorgegebenen Dosierungstabelle (vgl. Abb. 7) bzw. 40 – 76 % unterhalb des errechneten Wertes. Bei 62 % der Patienten (n = 8) konnte im Verlauf der Therapie die Omalizumab-Dosis dauerhaft bis zum Studienende reduziert werden. Zwei Patienten benötigten eine kurzfristige Erhöhung der Dosierung.

Nr.	Alter	Gewicht <sup>1</sup> (kg)	Gesamt-IgE <sup>1</sup> (IU/ml)	Initiale Dosis (mg/2-4 Wochen)	Dosisänderung <sup>2</sup> (mg/2-4 Wochen)	Therapie- dauer (Monate)
1	13	41	982,0	750/4	-----	55
2	13	28,8	2.575,0	600/4	-----	50
3	17	62	2.023,0	600/2	-----	12
4	8	31,5	179,2	150/4	↑ 300/4 <sup>3</sup> (22 Mo.)	50
5	11	46,5	1896,0	300/2	↓ 150/2 (58 Mo.)	79
6	10	31,5	754,1	300/2	↓ 150/2 (23 Mo.)	91
7	15	57,4	2.210,0	450/2	↓ 300/2 (8 Mo.)	17
8	13	49,5	1.741,0	300/2	↓ 300/4 (16 Mo.)	58
9	10	31,5	1.204,0	300/2	↓ 150/2 (57 Mo.)	69
10	13,5	49,4	164,6	300/4	↓ 150/4 (20 Mo.)	46
11	12	70,3	418,9	300/2	↓ 150/2 (42 Mo.)	47
12	10	40,5	243,9	300/4	↑ 300/2 (18 Mo.) ↓ 150/2 (47 Mo.) ↓ 150/4 (49 Mo.)	52
13	15	38,5	3979,3	300/2	-----	7
1= vor Zusatztherapie mit Omalizumab 2= im Verlauf der Therapie (Therapiemonat der Dosisreduktion in Klammern angegeben) 3= Erhöhung der Dosis für 1 Jahr, danach basale Dosis						

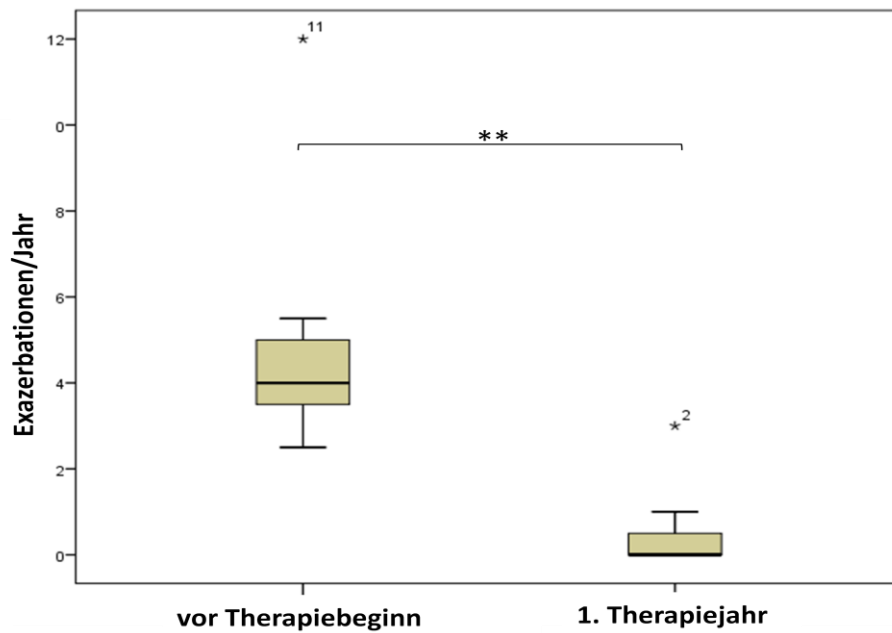
**Tab. 5:** Demographische Daten, Gesamt-IgE, Dosierung und Therapielänge

#### 4.2 Klinische Wirksamkeit und Exazerbationsrate

Drei bis sechs Monate nach Therapiebeginn zeigte sich bei allen Patienten eine Besserung der Symptomatik. Tages- und Nachtsymptomatik war bei allen Patienten deutlich rückläufig. Infekte und körperliche Belastung wurden im Verlauf besser toleriert. Die klinische Verbesserung ging mit einer Reduktion des Gesamt-IgE einher. Bei zwei Patienten, die im Vergleich zum Gesamtkollektiv ein basal niedriges Serum-IgE aufwiesen, trat die klinische Verbesserung vor Abfall des Gesamt-IgE unter vorthérapeutische Werte auf. Auftretshäufigkeit und Stärke asthmatischer Beschwerden reduzierten sich bei allen Patienten mit Omalizumab (Tab. 6). Die Anzahl von Notfallbehandlungen sank. Im ersten Therapiejahr sank die Exazerbationsrate signifikant von 4,7 (Spannweite: 2,5 – 12) auf 0,46 (Spannweite: 0 - 3) Exazerbationen/Jahr, was mit  $p = 0,003$  statistisch signifikant war (Abb. 15). Im Verlauf waren stationäre Aufenthalte selten (Asthmaexazerbationen (2x); anaphylaktische Reaktion auf Nahrungsmittel (1x)).

Nr.	Exazerbationen/ Jahr vor Therapie	Anzahl der Exazerbationen pro Therapiejahr						
		1. Jahr	2. Jahr	3. Jahr	4. Jahr	5. Jahr	6. Jahr	7. Jahr
1	5	0	0	0	0	1	-	-
2	0,1mg/kgKG Steroide dauerhaft	0	1	1	0	0	-	-
3	5	3	-	-	-	-	-	-
4	3 – 4	0	0	0	0	0	-	-
5	3 – 4	0	0	0	0	0	0	0; A
6	5 – 6	0	1	0	0	0	0	0
7	2 – 3	0 – 1	0	-	-	-	-	-
8	3 – 4	0; N	0	0	0	0	-	-
9	4	1	0	1	0	1	0	-
10	4	0	0	0	0	-	-	-
11	Prednisolon-Puls- therapie dauerhaft	1	0	1	0	-	-	-
12	3 – 4	0 – 1	1	1	1	0	-	-
13	12	0; N(2x)	-	-	-	-	-	-
Ziffern 0 - 12: Anzahl der Asthmaexazerbationen; N = Exazerbation der Neurodermitis; A = anaphylaktische Reaktion								

**Tab. 6:** Asthmaexazerbationen pro Jahr vor und während der Anti-IgE-Therapie



**Abb. 15:** Asthmaexazerbationen/Jahr im ersten Therapiejahr (\*\* $p = 0,003$ , Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test)

#### 4.3 Veränderungen der Lebensqualität und Leistungsfähigkeit

Im Verlauf der Therapie berichteten die Patienten von einer deutlichen Zunahme der Lebensqualität und Leistungsfähigkeit. Dies äußerte sich insbesondere durch Zunahme der Belastbarkeit in Freizeit, Alltag und Sport. Initial wiesen alle Patienten ein belastungsabhängiges Asthma mit starkem Husten bei Anstrengung, Atemnot, mit häufigem Bedarf an Pausen bei körperlicher Anstrengung und reduzierter körperlicher Fitness auf. Zwei Patienten war eine Teilnahme am Schulsport kaum bzw. nur schlecht möglich, ein Patient wies körperliche Einschränkungen bei alltäglichen Belastungen wie Treppensteigen auf. Innerhalb des ersten Jahres der Anti-IgE-Therapie wurde von einer deutlich gebesserten Belastbarkeit berichtet. Elf Patienten konnten nach Inhalation mit Salbutamol ohne Probleme am Schulsport teilnehmen. Die Patienten betätigten sich an einer Vielzahl von Sportarten (Thai Boxen, Schwimmen, Inlineskaten, Handball, Fußball, Tanzen). Das Ausüben einer Vereinssportart war uneingeschränkt bzw. teilweise mit Einschränkungen möglich. Eine Patientin, die unter Omalizumab-Therapie mit dem Fußballspiel begann, spielt mittlerweile in der Hessenliga. Ein Patient wies deutliche Besserung in der Bewältigung alltäglicher Aktivitäten auf, Sport war jedoch nach vierjähriger Anti-IgE-Therapie nur eingeschränkt möglich.

In der Domäne Symptome und Umwelt zeigte sich ein positiver Effekt auf die Leistungsfähigkeit und Lebensqualität. Initial kam es aufgrund von Exazerbationen und

häufigen asthmatischen Beschwerden, stationären Aufenthalten und Rehabilitationsmaßnahmen bei einigen Patienten auf bis zu 47 Schulfehltagen in einem halben Jahr. Unter Anti-IgE-Therapie wiesen die Patienten eine erhöhte Toleranz gegenüber Infekten und Umweltallergenen auf. Es kam zu einem Rückgang symptombedingter Schulfehltag (0 – 36 Schulfehltag/6 Monate). Durch Reduktion der Basistherapeutika konnte eine verminderte Prominenz der Krankheit im Alltag erreicht werden.

#### 4.4 Einfluss von Omalizumab auf Komorbiditäten

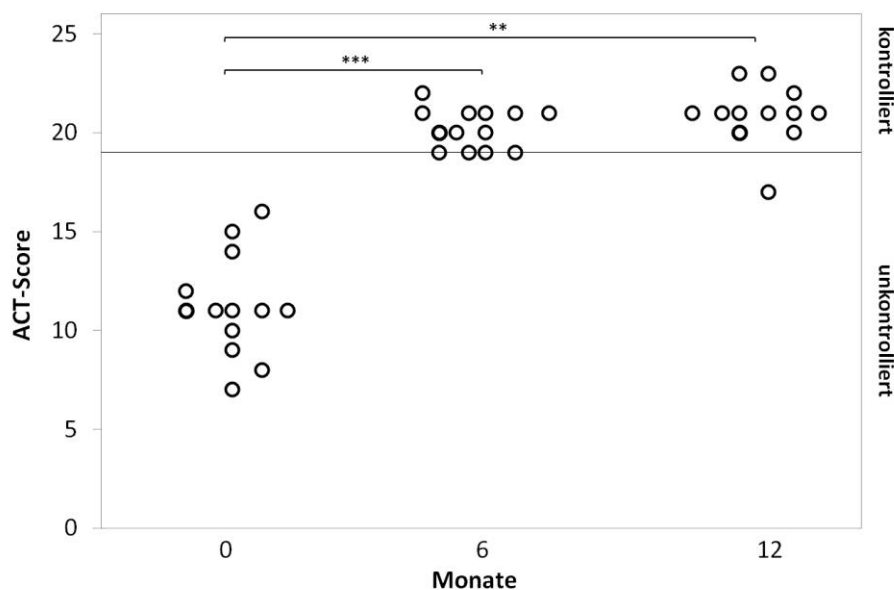
Alle Patienten mit Rhinokonjunktivitis profitierten von einer Anti-IgE-Therapie (Tab. 7). Es kam zur Reduktion krankheitsbedingter Phasen und Rhinitis-Symptomatik. Im Intervall sowie über lange Therapiezeiträume war eine unbehinderte Nasenatmung bei allen Patienten möglich. Erste Verbesserung der allergischen Rhinitis traten ein bis sechs Monate nach Therapiebeginn auf. Hinsichtlich der atopischen Dermatitis zeigten sich differente Ergebnisse. 40 % (n = 2) der Patienten mit aktiver Neurodermitis wiesen eine deutliche Verbesserung des Hautbildes auf, 60 % entwickelten gleichbleibende (n = 1) oder schlechtere Hautbefunde (n = 2). Während der Therapiephase kam es bei zwei Patientinnen zur Exazerbation der Neurodermitis (Nr. 8: 1 Exazerbation; Nr. 13: 2 Exazerbationen). Nach Genuss von Reismilch entwickelte sich bei einer Patientin (Nr. 5) eine anaphylaktische Reaktion Grad 1 mit Angioödem. Keine allergischen Reaktionen traten bei Bienengiftallergikern auf, wobei ein Patient mit Z. n. Hyposensibilisierung einen Bienenstich sehr gut tolerierte. Schokolade mit geringem Nussanteil wurde von Erdnussallergikern gut vertragen.

Patient		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
<b>Rhinokonjunktivitis</b>	(vor Therapie)	x	x	x		x	x	x	x	x	x			x
<b>Rhinokonjunktivitis</b>	Verbesserung	x	x	x		x	x	x	x	x	x			x
<b>Neurodermitis</b>	aktiv		x			x	x		x					x
<b>Neurodermitis</b>	SCORAD-Index <10							x		x			x	
<b>Neurodermitis</b>	Verbesserung					x	x							
<b>Neurodermitis</b>	gleichbleibend		x					x		x			x	
<b>Neurodermitis</b>	Verschlechterung								x					x
<b>Erdnussallergie</b>	keine					x	x							x
<b>Erdnussallergie</b>	Exazerbation													
<b>Insektengiftallergie</b>	keine	x					x							
<b>Insektengiftallergie</b>	Exazerbation													
	(mit Omalizumab + Hyposensibilisierung)													

**Tab. 7:** Veränderungen der Komorbiditäten unter Anti-IgE-Therapie

#### 4.5 Asthmakontrolle

Während der Omalizumab-Therapie konnte eine Besserung der Asthmakontrolle im Patientenkollektiv beobachtet werden (Abb. 16). Bei allen Patienten wurde ein signifikanter Anstieg des ACT-Scores über drei Punkte erzielt. Es zeigte sich ein Anstieg des ACT von initial 11 Punkten (Spannweite: 7 - 16 Punkte) auf 20 Punkte (Spannweite: 19 - 22 Punkte) nach sechs Monaten, womit sich alle Patienten innerhalb des kontrollierten Bereiches nach Definition in Abschnitt 3.2.4  $\geq 19$  Punkten befanden. Ein Jahr nach Therapiebeginn betrug der Mittelwert des ACT-Scores 21 Punkte (Spannweite: 17 – 23 Punkte). Die Varianzanalyse nach Friedman bestätigt den signifikanten Anstieg innerhalb eines Jahres mit  $p = 0,000$ .



**Abb. 16:** ACT-Score im Verlauf der Anti-IgE-Therapie (Signifikanzniveau:  $**p = 0,002$ ;  $***p = 0,001$ ; (Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test; nach Bonferroni-Holm-Korrektur signifikant))

#### 4.6 Wirkung von Omalizumab auf die Basismedikation

Aufgrund der guten klinischen Wirksamkeit von Omalizumab wurde die Anzahl an Zusatzmedikamenten auf das Nötigste minimiert. Mit Ausnahme von Exazerbationen konnte die Gabe von systemischen Steroiden im Verlauf der Therapie ohne Verschlechterung der Symptomatik im gesamten Patientenkollektiv abgesetzt werden. Die Patienten berichteten von einem reduzierten Einsatz von RABA als Notfallspray. Teilweise wurde das Notfallspray gar nicht mehr benötigt.

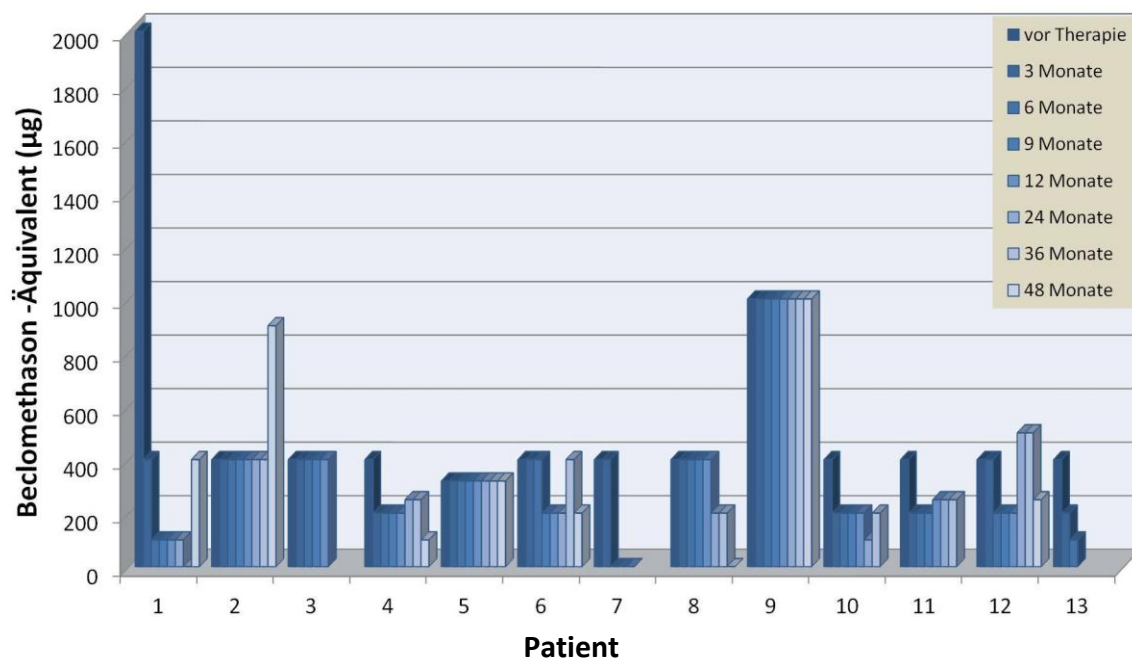
Während der Anti-IgE-Therapie konnten Basistherapeutika reduziert werden. Bei 85 % ( $n = 11$ ) der Patienten war im Vorfeld eine Therapie mit LABA durchgeführt worden,

wovon im Verlauf der Studie bei 63,6 % (n = 7) die Therapie abgesetzt bzw. bei 9,1 % (n = 1) reduziert werden konnte. Im ersten Therapiejahr reduzierte sich die Anzahl der Patienten mit LABA-Bedarf um 54,5 % (Tab. 8), was nach Durchführung des Cochran-Q-Tests verbundener dichotomer Stichproben mit p = 0,01 signifikant war.

Therapiemonate	0	3	6	9	12
Patientenzahl (n)	13	13	13	12	12
Patientenzahl mit LABA	11	10	9	6	5
Reduktion der Patienten mit LABA (%)	-	-9,1	-18,2	-45,5	-54,5

**Tab. 8:** Anzahl der Patienten mit LABA-Bedarf im ersten Therapiejahr

Hinsichtlich der inhalativen Glukokortikoide wies die Omalizumab-Therapie einen steroidsparenden Effekt auf (Abb. 17). Bei 69 % (n = 9) der Patienten konnte im Verlauf der Therapie eine Dosisreduktion durchgeführt werden, die ohne Verschlechterung der Symptomatik verlief. In zwei Fällen wurde ICS gänzlich abgesetzt. Bei 23 % (n = 3) der Patienten blieb die ICS-Dosis unverändert, bei 8 % (n = 1) der Patienten erhöhte sich die Dosierung. Als Wirkstoffe wurden Beclomethason (n = 7), Fluticason (n = 3), Budesonid (n = 2) und Ciclesonid (n = 1) eingesetzt.



**Abb. 17:** ICS-Dosis (Beclomethason-Äquivalenzdosis) bei 13 Patienten im Verlauf der Therapie (Äquivalenzumrechnung: 200 µg Beclomethason  $\triangleq$  200 µg Budesonid  $\triangleq$  100 µg Fluticason  $\triangleq$  160 µg Ciclesonid (Barnes et al., 1993; NVL, 2013))



Der Mittelwert der ICS-Dosis lag basal bei 563 µg (SD: ± 464 µg) Beclomethason-Äquivalent mit einem Median von 400 µg (Spannweite: 320 – 2000 µg). Nach einem Jahr reduzierte sich die ICS-Dosis signifikant auf 305,8 µg (SD: ± 251 µg) mit einem Median von 225 µg (Spannweite: 0 – 1000 µg). Dieser Unterschied war signifikant ( $p = 0,003$ , Friedman-Test). Das Signifikanzniveau im paarweisen Vergleich zum basalen Wert nach Durchführung des Wilcoxon-Vorzeichen-Rangtest ist Tab. 9 zu entnehmen.

Therapiemonat	0	6	12	24
Mittelwert	563,08	301,54	305,83	332
Standardabweichung	463,7	248,4	250,9	265,7
p-Wert <sup>1</sup>	-	<b>0,016*</b>	<b>0,016*</b>	<b>0,027*</b>
1= im Vergleich zum basalen Wert				

**Tab. 9:** ICS-Dosis (µg Beclomethason-Äquivalent) im Verlauf ( $p^*$  nach Bonferroni-Holm-Korrektur statistisch signifikant)

#### 4.7 Verträglichkeit und Compliance

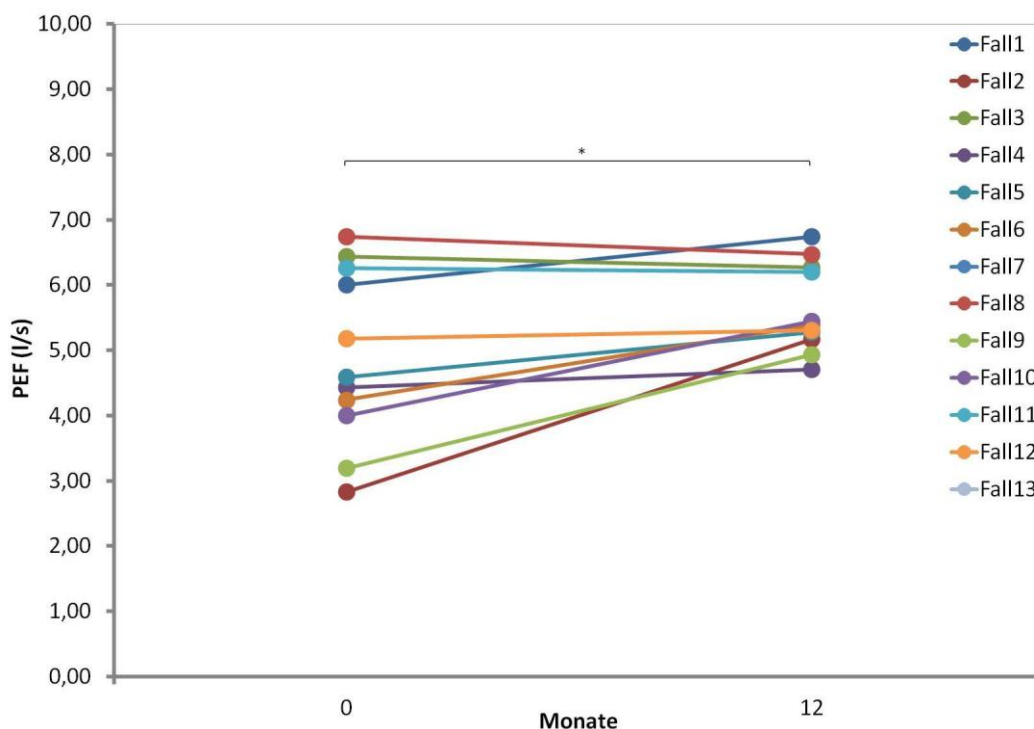
Alle Patienten des Studienkollektivs zeigten eine gute Verträglichkeit der Anti-IgE-Therapie. Nach Erstinjektion sowie im weiteren Verlauf kam es zu keinen Nebenwirkungen, die zum Abbruch der Behandlung gezwungen hätten. Neben leichten grippalen und respiratorischen Infekten berichten die Patienten im Verlauf der Therapie von folgenden Beschwerden: episodenhafte Appetitlosigkeit, Schlafstörung und Müdigkeit ( $n = 1$ ), kurzzeitiges Sodbrennen ( $n = 1$ ) und beidseitige Parotitis ( $n = 1$ ). Es wurde von keinen unerwünschten Wirkungen berichtet, die im direkten Zusammenhang mit Omalizumab gesehen werden können.

Die Compliance hinsichtlich regelmäßiger Kontrollvorstellung zur Injektion von Omalizumab war bei allen Patienten sehr zufriedenstellend. Die Inhalation der Basistherapeutika erfolgte regelmäßig, drei Patienten mussten auf eine regelmäßige Inhalation hingewiesen werden, da sie aufgrund von Beschwerdefreiheit die Inhalation gelegentlich vergaßen. Ein Patient zeigte hinsichtlich Basistherapie und Neurodermitis Hautpflege häufiger Complianceprobleme. Die Reduktion der Basistherapeutika leistete einen Beitrag zur Verbesserung der Compliance sowie zur Reduktion von Nebenwirkungen. Im Verlauf der Studie erfolgte bei fünf Patienten ein Auslassversuch der Anti-IgE-Therapie. Während eines Rehabilitation-Aufenthaltes wurde bei zwei

Patienten die Anti-IgE-Therapie ohne Absprache abgesetzt. Zwei Patienten wurden nach Erreichen eines fortgeschrittenen Alters in die Erwachsenenpneumologie überwiesen. Nach Beendigung des Studienzeitraums erfolgte bei vier Patienten eine weiterführende Anti-IgE-Therapie.

#### 4.8 Veränderungen der Lungenfunktionswerte unter Therapie mit Omalizumab

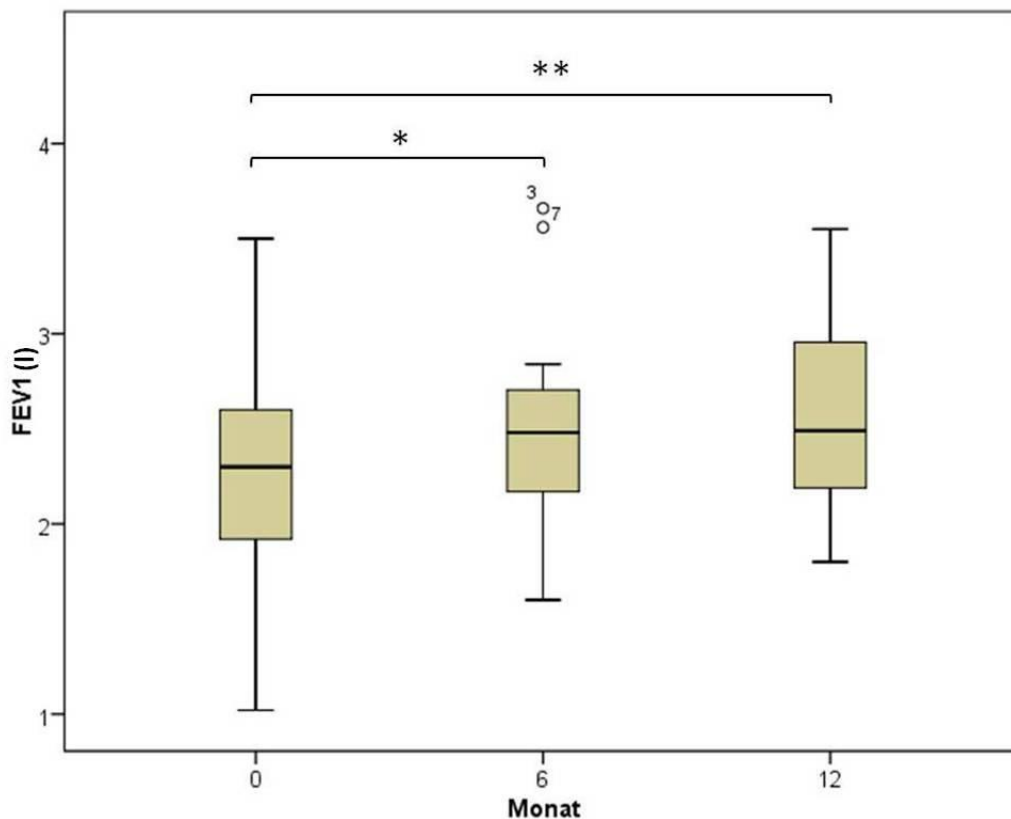
Innerhalb der ersten sechs Monate kam es während der Anti-IgE-Therapie zu einer signifikanten Verbesserung der Lungenfunktionswerte des Patientenkollektivs. Basal lag der arithmetische Mittelwert des PEF bei 5,2 l/s (SD:  $\pm 1,5$  l/s) mit einer Spannweite von 2,8 - 8,15 l/s und einem Median von 5,2 l/s. Nach sechs Monaten zeigte sich eine signifikante Verbesserung des PEF auf ein Mittel von 5,59 l/s (SD:  $\pm 1,3$  l/s) mit einem Median von 5,0 l/s, nach zwölf Monaten lag der PEF bei 5,6 l/s (SD:  $\pm 0,7$  l/s). Nach Analyse des T-Tests der normalverteilten, verbundenen Stichproben zeigte sich ein signifikanter Anstieg des PEF nach sechs Monaten mit  $p = 0,036$  sowie  $p = 0,018$  nach zwölf Monaten (Abb. 18). Nach Bonferroni-Holm-Korrektur sind die Ergebnisse signifikant. Die Varianzanalyse mit Messwiederholung bestätigte für die ersten zwölf Monate einen Zeiteffekt ( $F(2,16) = 7,4$ ;  $p = 0,005$ ).



**Abb. 18:** Veränderungen des PEF im ersten Therapiejahr (Signifikanzniveau:  $*p = 0,018$ , nach Bonferroni-Holm-Korrektur signifikant)

Eine positive Beeinflussung der Lungenfunktion durch die Anti-IgE-Therapie zeigte sich auch in einem Anstieg des FEV<sub>1</sub>. Der arithmetische Mittelwert des FEV<sub>1</sub> lag basal

bei 2,2 l (SD:  $\pm 0,7$  l) mit einer Spannweite von 1,0 - 3,5 l und einem Median von 2,3 l. Die Anwendung des T-Tests ergab innerhalb der ersten sechs Monate eine signifikante Verbesserungen des FEV<sub>1</sub> auf einen Mittelwert von 2,5 l (SD:  $\pm 0,7$  l) und einen Median von 2,5 l mit  $p = 0,028$ . Zwölf Monate nach Therapiebeginn betrug der mittlere FEV<sub>1</sub> 2,6 l (SD:  $\pm 0,5$  l), welcher auf einem Niveau von  $p = 0,003$  signifikant war. Nach dem zweiten Therapiejahr blieb der Mittelwert mit 2,53 l (SD:  $\pm 0,5$ ;  $p = 0,001$ ) konstant (Abb. 19). Dabei ergab die Bonferroni-Holm-Korrektur statistisch signifikante Werte. Die Varianzanalyse mit Messwiederholung zeigte für das erste Therapiejahr einen signifikanten Haupteffekt ( $F(2, 16) = 8,0$ ;  $p = 0,004$ ).



**Abb. 19:** Verlauf des FEV<sub>1</sub> unter Anti-IgE-Therapie (Signifikanzniveau: \* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$ ; nach Bonferroni-Holm-Korrektur statistisch signifikant)

Hinsichtlich des Atemwegswiderstandes (R<sub>tot</sub>) und des spezifischen totalen Widerstandes (SR<sub>tot</sub>) konnten keine statistisch signifikanten Veränderungen im Verlauf der Therapie nachgewiesen werden. Basal lag der arithmetische Mittelwert von R<sub>tot</sub> bei 0,44 kPa\*s/l (SD:  $\pm 0,2$  kPa\*s/l), von SR<sub>tot</sub> bei 1,0 kPa\*s (SD:  $\pm 0,7$  kPa\*s). Nach sechs Monaten zeigte sich eine leichte Reduktion des Atemwegswiderstandes auf einen Mittelwert von 0,38 kPa\*s/l (SD:  $\pm 0,1$  kPa\*s/l) bzw. des spezifischen totalen Atemwegswiderstandes auf 0,95 kPa\*s (SD:  $\pm 0,4$  kPa\*s). Nach zwölf Monaten

reduzierte sich SR<sub>tot</sub> weiter auf 0,82 kPa\*s (SD:  $\pm$  0,2 kPa\*s), der Atemwegswiderstand blieb auf gleichbleibendem Niveau. Sechs Monate nach Therapiebeginn zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied (R<sub>tot</sub>: p = 0,62, SR<sub>tot</sub>: p = 0,69).

#### 4.9 Veränderung des IgE-Spiegels unter Anti-IgE-Therapie

##### 4.9.1 Analyse des Serum-IgE mittels ADVIA Centaur® Gesamt-IgE-Test

Initial lag der mittlere Gesamt-IgE-Spiegel des Patientenkollektivs bei 1413,2 IU/ml (SD:  $\pm$  1132,2 IU/ml). Drei Monate nach Therapiebeginn reduzierte sich der Serum-IgE-Spiegel bei 77 % der Patienten (n = 10) um 14 – 81 % (Tab. 10). Der durchschnittliche Gesamt-IgE-Spiegel des Patientenkollektivs reduzierte sich auf 536,6 IU/ml (SD:  $\pm$  304,5 IU/ml). Sechs Monate nach Therapiebeginn wiesen 85 % der Patienten (n = 11) eine Reduktion des Gesamt-IgE-Spiegels um 25 – 83 % mit einem Mittelwert von 480,9 IU/ml (SD:  $\pm$  284 IU/ml) auf. Nach zwölf Monaten konnte bei allen Patienten eine Reduktion des Serum-IgE im Vergleich zu basalen Werten nachgewiesen werden. Der arithmetische Mittelwert des Gesamt-IgE betrug 396,6 IU/ml (SD  $\pm$  208,8 IU/ml).

Nr.	Alter/ Ge- schlecht	Therapie- dauer (Monate)	IgE (IU/ml) vor Therapie	IgE (IU/ml) 3 Monat	IgE (IU/ml) 6 Monat	IgE (IU/ml) 12 Monat
1	13m	55	982,0	384,5	481,6	339,8
2	13m	50	2575,0	629,6	719,3	-
3	17f	12	2023,0	393,3	338,6	323,1
4	8f	50	179,2	92,1	75,3	-
5	11f	79	1896,0	1030,0	1086,0	873,9
6	10f	91	754,1	-	358,5	337,0
7	15m	17	2210,0	515,9	500,8	321,4
8	13f	58	1741,0	1046,0	566,0	541,8
9	10m	69	1204,0	583,7	496,4	368,6
10	13,5m	46	164,6	245,9	193,1	115,8
11	12m	47	418,9	501,0	-	348,3
12	10f	52	243,9	210,7	183,0	-
13	15f	7	3979,3	806,1	772,4	-

**Tab. 10:** Veränderungen des Gesamt-IgE im ersten Therapiejahr

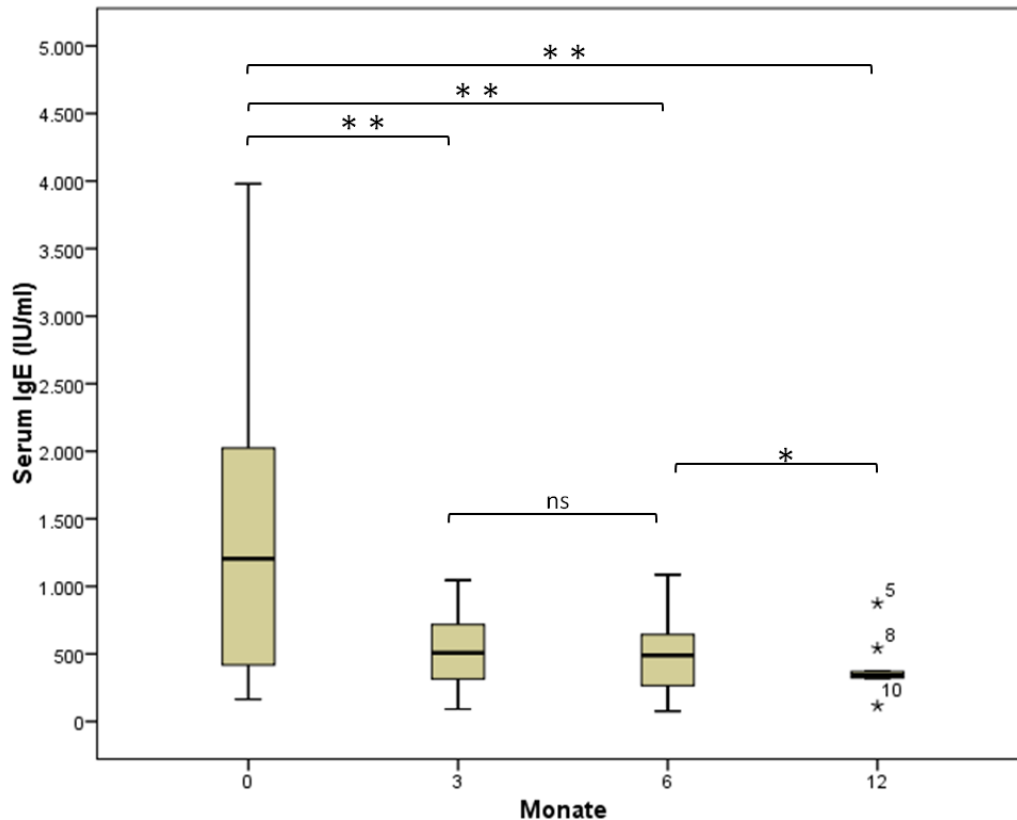
In den nachfolgenden Therapiemonaten zeigte sich eine Fortsetzung dieser Tendenz (Tab. 11). Bei zwei Patienten trat die Reduktion des Serum-IgE verzögert ein: Drei Monate nach Therapiebeginn lag das Serum-IgE 49,4 % bzw. 19,6 % höher als basal. Nachfolgend kam es zu einer Reduktion des Gesamt-IgE. Werte unterhalb des basalen IgE wurden nach neun Monaten verzeichnet (n = 1) bzw. aufgrund von fehlenden Daten erst nach zwölf Monaten nachgewiesen (n = 1). Eine Patientin zeigte einen flüchtigen Anstieg des Gesamt-IgE, der sich nach drei Monaten unterhalb der vorthérapeutischen Werte reduzierte. Drei Patienten erreichten ein normwertiges IgE.

Nr.	IgE (IU/ml) 24 Monate	IgE (IU/ml) 36 Monate	IgE (IU/ml) 48 Monate	IgE (IU/ml) 60 Monate	IgE (IU/ml) 72 Monate	IgE (IU/ml) 84 Monate
1	279,8	203,8	221,4	-	-	-
2	768,7	1147	811,5	-	-	-
3	-	-	-	-	-	-
4	24,8	19,0	28,0	-	-	-
5	-	615,8	483,6	397,7	364,2	-
6	138,7	89,6	84,0	90,3	79,0	63,8
7	-	-	-	-	-	-
8	495,0	597,3	511,4	-	-	-
9	454,3	-	-	490,5	-	-
10	144,5	235,6	-	-	-	-
11	342,9	159,2	-	-	-	-
12	395,9	166,2	197,0	-	-	-
13	-	-	-	-	-	-

**Tab. 11:** Gesamt-IgE 24 bis 84 Monate nach Therapiebeginn

Der Box–Whisker-Plot gibt eine Übersicht über die Verteilung des Serum-IgE im ersten Therapiejahr (Abb. 20). Für das basale Gesamt-IgE zeigte sich eine symmetrische, leicht rechtsschiefe (Schiefe: 0,85) Verteilung mit einem Median von 1204 IU/ml (Spannweite: 164,6 - 3979,3 IU/ml). Mittels des Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Tests wurde für die Reduktion des Gesamt-IgE nach drei Monaten eine statistische Signifikanz von  $p = 0,008$  berechnet. Der Median lag bei 508,5 IU/ml (Spannweite: 92,1 - 1046 IU/ml). Sechs Monate nach Therapiebeginn war die Reduktion des Serum-IgE mit  $p = 0,003$  hoch signifikant. Der Median betrug 489 IU/ml (Spannweite: 75,3 - 1086 IU/ml). Nach einem Therapiejahr lag der Median des Gesamt-IgE bei 339,8 IU/ml

(Spannweite 115,8 - 873,9). Die statistische Signifikanz betrug  $p = 0,008$ . Zwischen dem 6. und 12. Therapiemonat war die Reduktion des Gesamt-IgE mit  $p = 0,012$  ebenfalls signifikant. Die genannten  $p$ -Werte des Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Tests erfüllen die Gütekriterien der Bonferroni-Holm-Korrektur. Die Varianzanalyse nach Friedman ergab für die Reduktion des Gesamt-IgE im ersten Therapiejahr eine statistische Signifikanz von  $p = 0,001$ . In den folgenden Jahren blieben reduzierte Gesamt-IgE-Werte bestehen (Tab. 12).

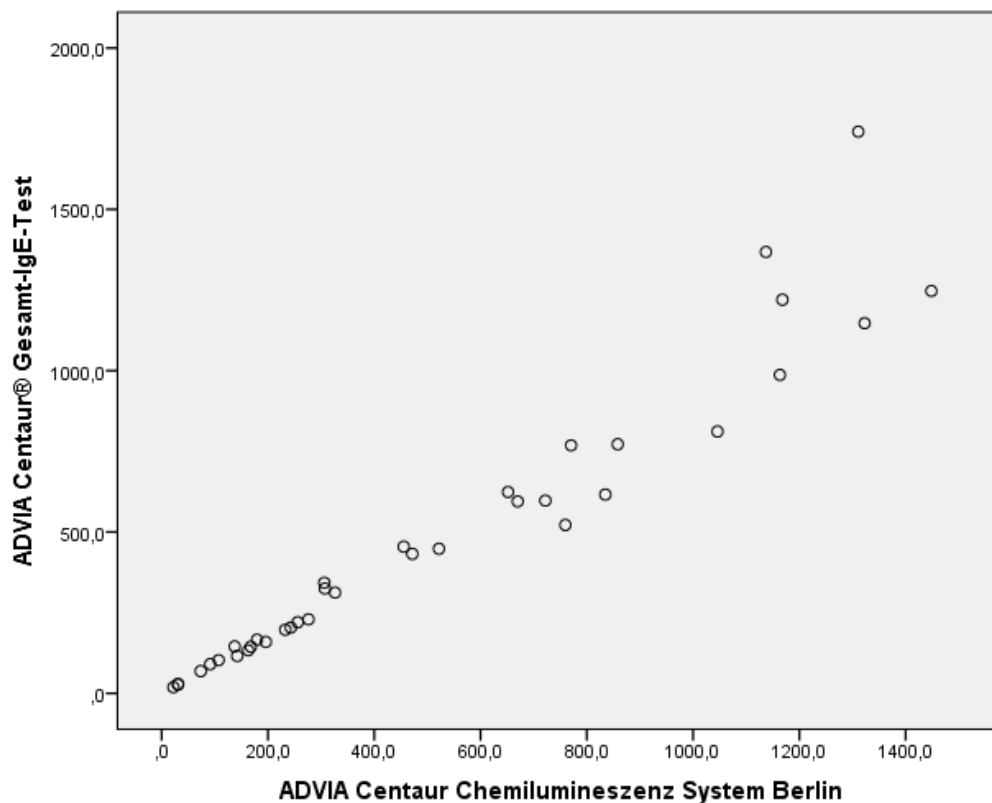


**Abb. 20:** Verteilung des Serum-IgE bei 13 Patienten mit schwerem persistierenden allergischen Asthma bronchiale im ersten Therapiejahr (Signifikanzniveau: ns = nicht signifikant; \*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ )

Therapie-monat	n	Median (IU/ml)	Mittelwert (IU/ml)	Standard-abweichung	p-Wert <sup>1</sup>
0	13	1204,0	1413,2	1132,2	
3	12	508,5	536,6	304,5	<b>0,008*</b>
6	12	489,0	480,9	284	<b>0,003*</b>
12	9	339,8	396,6	208,8	<b>0,008*</b>
24	9	342,9	338,3	225,2	<b>0,021*</b>
36	9	203,8	359,3	362	<b>0,011*</b>
1 = im Vergleich zum basalen Wert					

**Tab. 12:** Median, Mittelwert und Signifikanz des Gesamt-IgE im Verlauf der Therapie ( $p^*$  = nach Durchführung der Bonferroni-Holm-Prozedur signifikant)

Zur Prüfung der Inter-Assay-Reproduzierbarkeit wurde ein Teil der Proben zusätzlich von einem ADVIA Centaur<sup>TM</sup> Chemilumineszenz-System in Berlin hinsichtlich des Gesamt-IgE analysiert. Der Mittelwert des Gesamt-IgE der beiden nicht normalverteilten Stichproben betrug 482,8 IU/ml (SD:  $\pm$  437 IU/ml) in Gießen und 516,6 IU/ml (SD:  $\pm$  431 IU/ml) in Berlin. Es zeigte sich eine hohe Korrelation der Assays mit einem Korrelationskoeffizienten nach Spearman von  $r = 0,988$ , welche auf dem Niveau von  $p = 0,01$  signifikant war (Abb. 21). Zur Gegenüberstellung der Daten siehe Tab. 18 im Anhang.

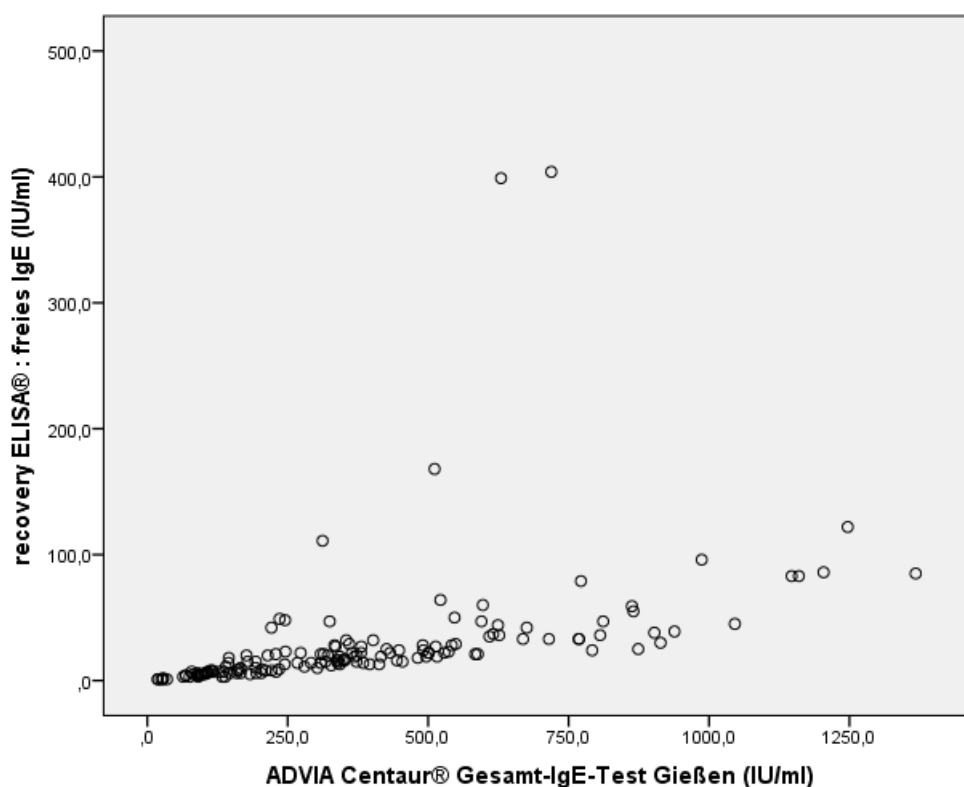


**Abb. 21:** Streudiagramm des ADVIA Centaur<sup>®</sup> Gesamt-IgE-Tests Gießen und des ADVIA Centaur<sup>TM</sup> Chemilumineszenz Systems Berlin

#### 4.9.2 Datenanalyse des *recovery*ELISA<sup>®</sup>

Die Bestimmung des freien IgE mittels *recovery*ELISA<sup>®</sup> lieferte neben der Analyse des freien IgE in IU/ml und ng/ml Informationen über die Menge des Therapieantikörpers, der IgE-Wiederfindungsrate (Recovery-Wert) und dem IgE-Neutralisierungsgrad. Eine Übersicht der Daten des *recovery*ELISA<sup>®</sup> in Gegenüberstellung mit den Ergebnissen des ADVIA Centaur<sup>®</sup> Gesamt-IgE-Tests aus jeweils gleichen Serumproben ist aus Tab. 19 im Anhang ersichtlich.

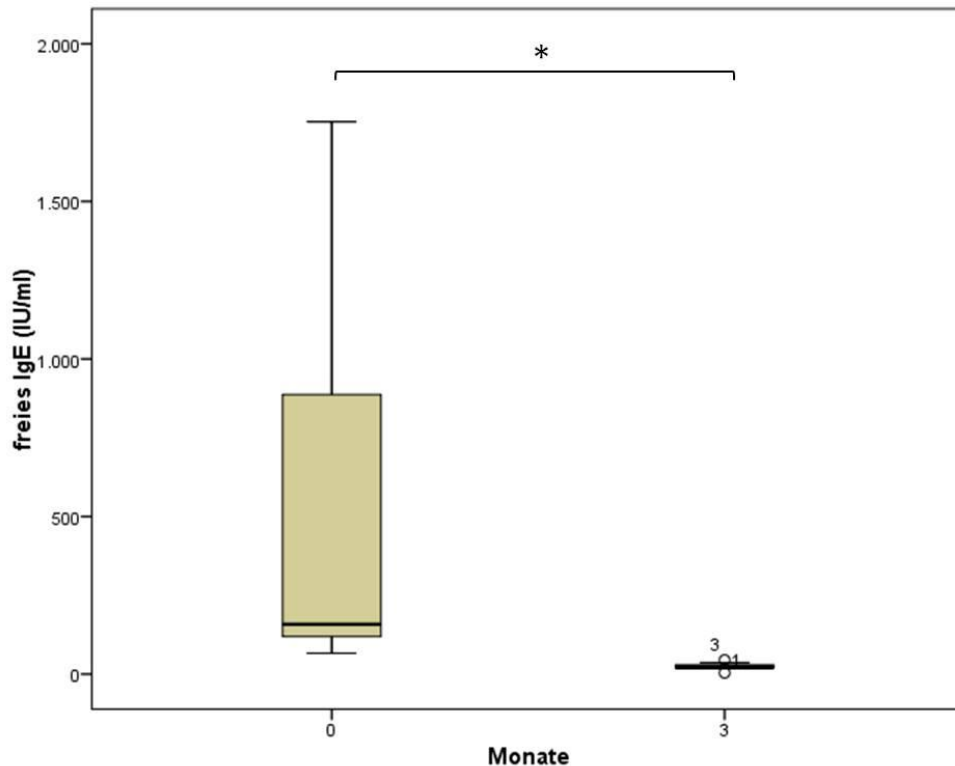
Zum direkten Vergleich der nicht-parametrischen Stichproben wurde eine Korrelationsanalyse nach Spearman durchgeführt. Zwischen den Ergebnisse des freien IgE (IU/ml) des *recoveryELISA*® und dem Gesamt-IgE-Test des ADVIA Centaur® Sandwich-Immunoassays bestand mit einem Korrelationskoeffizienten von  $r = 0,84$  (Vorwerte und therapeutische Werte) sowie mit  $r = 0,87$  (ausschließlich therapeutische Werte) eine hohe Korrelation, welche jeweils auf einem Niveau von  $p = 0,01$  statistisch signifikant war. Die Darstellung der Korrelation erfolgt im Streudiagramm (Abb. 22). Forschungsassay und kommerziell erhältlicher *recoveryELISA*® unterschieden sich hinsichtlich ihrer Korrelation zum ADVIA Gesamt-IgE-Test nicht ( $r = 0,85$ ;  $r = 0,84$ ). Hinsichtlich der Konzentration des Therapieantikörpers Omalizumab und dem Gesamt-IgE des ADVIA Centaur® Gesamt-IgE-Tests besteht eine schwache Korrelation ( $r = 0,3$ ;  $p = 0,01$ ). Der an einen Therapieantikörper gebundene IgE-Anteil (Neutralisierungsgrad) lag weitgehend über 97 %, auch bei solchen Patienten, deren Dosis initial niedriger als nach empfohlener Formel gewählt wurde (Tab. 19, Anhang).



**Abb. 22:** Korrelation des ADVIA Centaur® Gesamt-IgE-Tests und des freien IgE des *recoveryELISA*®. Darstellung aller Werte nach Therapiebeginn ( $r = 0,87$ ;  $p = 0,01$ )



Patienten, deren basaler freier IgE-Wert vor Beginn der Therapie vorlag ( $n = 7$ ), wurden hinsichtlich einer Reduktion des freien IgE im Verlauf der Anti-IgE-Therapie untersucht. Nach Anwendung des Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Tests zeigte sich mit  $p = 0,018$  eine signifikante Reduktion des freien IgE nach drei Monaten (Abb. 23). Der Mittelwert des freien IgE reduzierte sich von 570 IU/ml (SD:  $\pm 644$  IU/ml) auf 24,3 IU/ml (SD:  $\pm 13$  IU/ml). Der Median reduzierte sich von 158 IU/ml (Spannweite: 66 - 1753 IU/ml) auf 22 IU/ml (Spannweite: 4 - 45 IU/ml).



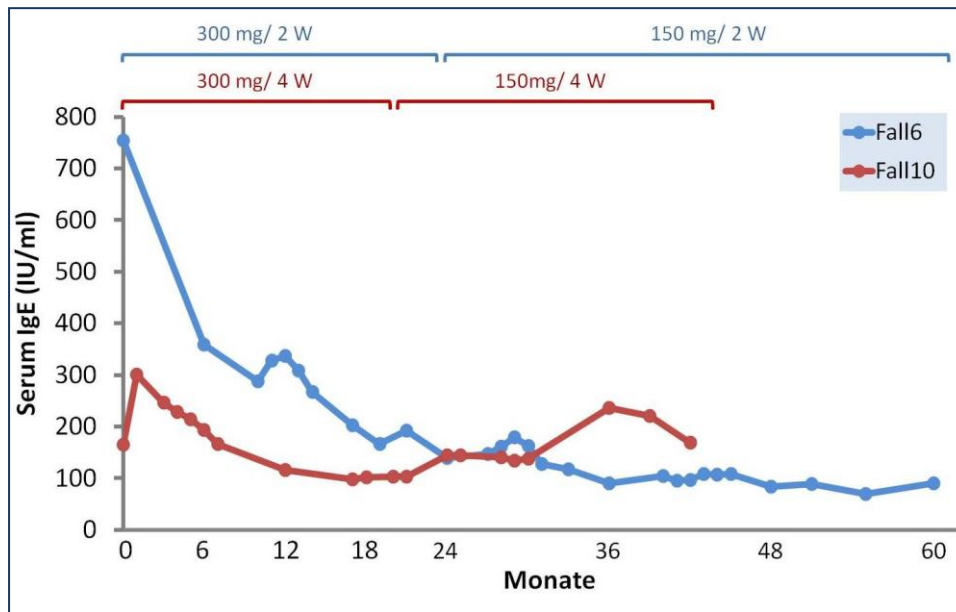
**Abb.23:** Freies IgE von sieben Patienten vor Therapie und nach drei Monaten (Signifikanzniveau:  $*p = 0,018$ )

#### 4.10 Dosisreduktion der Anti-IgE-Therapie

Nach Erreichen normwertiger Serum-IgE-Spiegel wurde 20 bis 23 Monate nach Therapiebeginn die Omalizumab-Dosis von zwei Patienten um die Hälfte reduziert (Abb. 24). Bis zum Ende des Studienzeitraumes konnte keine Verschlechterung des klinischen Zustandes beobachtet werden. Hinsichtlich des Serum-IgE deutete sich eine Konstanz der IgE-Werte im normwertigen Bereich über Jahre hinweg an. Einer der beiden Patienten wies nach Dosisreduktion einen leichten Anstieg des Serum-IgE auf.

Aufgrund des guten klinischen Zustandes sowie reduziertem Serum-IgE wurde bei sechs weiteren Patienten eine Dosisreduktion durchgeführt, deren Serum-IgE oberhalb

normwertiger Werte lagen. Der klinische Zustand blieb bei allen Patienten stabil. Bei keinem der Patienten traten Exazerbationen auf. Hinsichtlich des Serum-IgE kam es bei zwei Patienten nach Dosisreduktion zu einer weiteren Reduktion des Gesamt-IgE, bei einer Patientin nach kurzzeitigem Anstieg zu gleichbleibenden Werten sowie bei drei Patienten zu einem leichten Anstieg. Der Neutralisierungsgrad befand sich nach Dosisreduktion zwischen 85 und 97 % (Tab. 19, Anhang).



**Abb. 24:** Dosisreduktion von Omalizumab bei zwei Patienten nach Erreichen normwertiger IgE-Spiegel

#### 4.11 Verlauf des Asthma bronchiale nach Absetzen der Anti-IgE-Therapie

Aufgrund von Symptombefreiheit konnte bei fünf Patienten nach langjähriger Anti-IgE-Therapie von 46 bis 58 Monaten ein gezielter Auslassversuch durchgeführt werden. Bis zu einem Jahr später kam es weder zu einer Verschlechterung der klinischen Symptomatik noch zu Exazerbationen. Zusätzliche Notfallbehandlungen bzw. asthmabedingte stationäre Aufnahmen wurden nicht benötigt. Die gute körperliche Belastbarkeit in Alltag und Freizeit blieb bestehen. Veränderungen der Komorbiditäten blieben minimal. Episodisch wurde von verstopfter Nase ( $n = 1$ ) und geringem nächtlichen Husten ( $n = 1$ ) berichtet. Die Inhalationstherapie beschränkte sich auf eine Bedarfsmedikation mit Salbutamol ( $n = 3$ ) bzw. Inhalation mit ICS ( $n = 1$ ). Die Lungenfunktionswerte (PEF und FEV<sub>1</sub>) blieben auch nach dem Therapieende stabil. Das Serum-IgE lag nach Absetzen der Anti-IgE-Therapie unterhalb des vorthérapeutischen basalen IgE ( $n = 3$ ) bzw. stieg an ( $n = 1$ ). Bei einer Patientin erfolgte aufgrund des fortgeschrittenen Alters keine Nachbeobachtung. Die Veränderungen des

Serum-IgE und der Lungenfunktionswerte der Patienten mit langjähriger Omalizumab-Therapie nach einem gezielten Auslassversuch sind Tab. 13 zu entnehmen.

		vor Therapiebeginn			während der Anti-IgE-Therapie			nach Therapieende		
Nr.	TZ	PEF (l/s)	FEV <sub>1</sub> (l)	IgE (IU/ml)	PEF (l/s)	FEV <sub>1</sub> (l)	IgE (IU/ml)	PEF (l/s)	FEV <sub>1</sub> (l)	IgE (IU/ml)
4	50	4,43	1,54	179,2	6,86	2,93	28	7,21	3,22	9,7
10	46	4,0	2,17	164,6	6,81	3,22	235,6	7,43	3,55	118,2
11	47	6,26	2,6	418,9	7,7	4,38	159,2	10,67	4,99	328,8
12	52	5,18	1,92	243,9	5,41	2,92	197	5,36	3,07	522,8
TZ = Therapiezeit (Monate)										

**Tab. 13:** Veränderungen des Serum-IgE; PEF; FEV<sub>1</sub> bei Patienten mit Auslassversuch nach vier- bis fünfjähriger Anti-IgE-Therapie

Innerhalb des Studienzeitraums erfolgte bei drei Patienten ein vorzeitiger Abbruch der Anti-IgE-Therapie nach 12, 17 und 50 Therapiemonaten. Bei ihnen wurde eine Befundverschlechterung der klinischen Symptomatik mit Zeichen einer Obstruktion beobachtet: Eine Patientin berichtete von subjektiv gleichbleibendem Befinden. Es zeigte sich vermehrtes Giemen bei der klinischen Untersuchung (n = 3), eine körperlich reduzierte Belastungsfähigkeit (n = 3) mit rezidivierenden Exazerbationen und Steroidbedarf (n = 2). Die atopische Dermatitis verschlechterte sich bei zwei Patienten. Episodenhaft wurde von vermehrtem Husten, gestörter Nachtschlaf, Luftnot, vermehrtem Schnupfen berichtet. Der Gesamt-IgE-Spiegel stieg auf 1521 sowie 1220 IU/ml und lag dabei unterhalb der basalen IgE-Werte. Einen Überblick gibt Tab. 14.

		vor Therapie			während der Anti-IgE-Therapie			nach Therapieende		
Nr.	TZ	PEF (l/s)	FEV <sub>1</sub> (l)	Exazerbation	PEF (l/s)	FEV <sub>1</sub> (l)	Exazerbation	PEF (l/s)	FEV <sub>1</sub> (l)	Exazerbation
2	50	2,83	1,02	Steroide dauerhaft	4,71	1,88	0 - 1/ Jahr	2,71	1,28	3/7 Monate
3	12	6,44	3,5	5/ Jahr	6,27	3,55	3/ Jahr	6,32	3,15	6/12 Monate
7	17	8,15	3,14	2-3/ Jahr	8,42	4,56	0 - 1/ Jahr	10,5	4,19	0/3 Monate
TZ = Therapiezeit (Monate)										

**Tab. 14:** Klinische Veränderungen nach ungeplantem Absetzen von Omalizumab nach 12, 17 und 50 Therapiemonaten

## 4.12 Übersichtstabelle

Parameter	basal	nach 6 Monaten	nach 12 Monaten
<b>Geschlecht</b>	m = 46 %; f = 54 %		
<b>Alter (Jahre)</b>	12,3 ± 2,5 (8 - 17)		
<b>Gewicht (Kg)</b>	44,5 ± 12,9 (28,8 - 70,3)		
<b>Serum IgE (IU/ml)</b>	1413,2 ± 1132,2 (164,6 - 3979,3)	480,9 ± 284 (75,3 - 1086) p = 0,003*	396,6 ± 208,8 (115,8 - 873,9) p = 0,008*
<b>Omalizumab (mg/Monat)</b>	600 ± 267 (150 - 1200)	600 ± 267 (150 - 1200)	576,9 ± 251 (150 - 1200)
<b>Therapielänge</b>	49 ± 24,8 (7 - 91) Monate		
<b>Komorbiditäten</b>	allergische Rhinitis: 100 % klinische Verbesserung von initial 77 % (n = 10) Patienten; Neurodermitis: 40 % Verbesserung, 40 % Verschlechterung, 20 % gleichbleibendes Hautbild von initial 38,4 % (n = 5) Patienten Nahrungsmittelallergie: 23,1 %; Insektengiftallergie: 15 %		
<b>PEF (l/s)</b>	5,2 ± 1,5 (2,8 - 8,15)	5,59 ± 1,3 (3,8 - 8,42) p = 0,036*	5,6 ± 0,7 (4,71 - 6,74) p = 0,018*
<b>FEV<sub>1</sub> (l)</b>	2,2 ± 0,7 (1,0 - 3,5)	2,5 ± 0,7 (1,60 - 3,66) p = 0,028*	2,6 ± 0,5 (1,80 - 3,55) p = 0,003*
<b>R<sub>tot</sub> (kPa*s/l)</b>	0,44 ± 0,2 (0,21 - 1,1)	0,38 ± 0,1 (0,27 - 0,62) p = 0,624	0,38 ± 0,08 (0,26 - 0,54) p = 0,483
<b>SR<sub>tot</sub> (kPa*s)</b>	1,0 ± 0,7 (0,39 - 3,12)	0,95 ± 0,4 (0,48 - 1,94) p = 0,689	0,82 ± 0,2 (0,39 - 1,28) p = 0,326
<b>Exazerbation</b>	2-12/Jahr	0-3/Jahr	
<b>LABA-Bedarf</b>	85 % der Patienten	70 % der Patienten	42 % der Patienten
<b>ICS (µg/Monat)</b>	563 ± 464 (320 - 2000)	301,5 ± 248,4 (0 - 1000) p = 0,016*	305,8 ± 251 (0 - 1000) p = 0,016*
<b>ACT (Punkte)</b>	11 ± 2,6 (7 - 16)	20 ± 1,0 (19 - 22) p = 0,001*	21 ± 1,6 (17 - 23) p = 0,002*

**Tab. 15:** Übersichtstabelle: klinische Parameter im Verlauf der Therapie (p\* = erfüllt die Gütekriterien der Bonferroni-Holm-Korrektur)

## 5. Diskussion

### 5.1 Klinische Effektivität der Anti-IgE-Therapie

Gemäß der GETE-Kriterien wurde in vorliegender Studie die Effektivität der Therapie mit dem monoklonalen Antikörper Omalizumab bei allen 13 Patienten mit exzellent/gut bewertet. Ein Placebo-Effekt kann nicht ausgeschlossen werden. Placebo-kontrollierte Studien bestätigen die Effektivität des Medikaments im Vergleich zur Kontrollgruppe. Von 627 Patienten einer randomisierten Studie im Alter von sechs bis zwölf Jahren wurde der Behandlungserfolg von Omalizumab für 79 % mit exzellent/gut bewertet (Placebo: 56 %) (Lanier et al., 2009). Eine gepoolte Analyse aus fünf Studien mit 146 Adoleszenten (12 bis 17 Jahre) zeigt ähnliche Ergebnisse (exzellent/gut: Omalizumab: 76 %; Placebo: 54 %) (Massanari et al., 2009). Die Xclusive Studie unterteilte gemäß der GETE-Kriterien 195 Erwachsene und Kinder  $\geq 12$  Jahre in Responder mit exzellenter/guter Bewertung (78,8 %) und Non-Responder mit moderater/schlechter Bewertung (21,2 %) (Schumann et al., 2012). Nach diesen Kriterien können alle Patienten der vorliegenden Studie als Responder gewertet werden. Aufgrund der geringen Patientenzahl ist diese Einteilung in unserer Studie nicht sinnvoll, erklärt aber das insgesamt bessere Ergebnis einiger klinischer Parameter.

In Übereinstimmung mit anderen publizierten Studien berichteten die Patienten unserer Studie drei bis sechs Monate nach Therapiebeginn von einer deutlichen Reduktion der Tages- und Nachtsymptomatik. Bei Stadtkindern im Alter von sechs bis 20 Jahren mit Anti-IgE-Therapie reduzierte sich die Anzahl der Tage mit Asthmasymptomatik alle zwei Wochen um 24,9 % (Busse et al., 2011). Im Alter von sechs bis zwölf Jahren zeigte sich eine Verbesserung der Tagessymptomatik im Vergleich zu Placebo. Hinsichtlich der Nachtsymptomatik ergaben sich keine signifikanten Unterschiede (Lanier et al., 2009; Milgrom et al., 2001). Humbert et al. belegten dagegen eine deutliche Verbesserung der Tages- und Nachtsymptomatik bei Respondern im Vergleich zu Non-Respondern (Humbert et al., 2008). Auch nach Reduktion inhalativer Glukokortikoide wurde für Erwachsene und Kindern ab zwölf Jahren ein signifikanter Anstieg des Symptom-Scores nachgewiesen (Holgate et al., 2004; Niven et al., 2008; Noga, Hanf & Kunkel, 2003). Nach Einordnung in die aktuelle Literatur lässt unsere Studie einen deutlich positiven Einfluss der Therapie auf die klinische Symptomatik erkennen.

Hinsichtlich der Fragestellung einer Korrelation des Gesamt-IgE-Spiegels mit der klinischen Symptomatik lässt sich aus unseren Ergebnissen kein abschließendes Urteil ableiten. Die Reduktion des Serum-IgE ging bei 85 % ( $n = 11$ ) unserer Patienten mit einer klinischen Verbesserung einher, bei 15 % ( $n = 2$ ) trat die klinische Verbesserung schon vorher ein. Vermutlich lässt sich letzteres Phänomen auf einen zu niedrig bestimmten basalen IgE-Wert zurückführen, welcher durch eine hohe systemische Steroidtherapie oder einer Phase geringer Allergenbelastung bedingt sein könnte. Geht man von dem nachfolgenden Anstieg des Gesamt-IgE als basalen Wert aus, zeigt sich bei beiden Patienten eine direkte Reduktion des Gesamt-IgE im Verlauf der Anti-IgE-Therapie. Die Datenlage in der Literatur hinsichtlich einer Korrelation der klinischen Verbesserung mit dem IgE-Spiegel ist heterogen (siehe Abschnitt 5.4).

### **5.1.1 Exazerbationen und Hospitalisierung**

Ein wesentliches Ergebnis unserer Studie war die signifikante Reduktion der Exazerbationsrate, die nach Reduktion inhalativer Glukokortikoide erhalten blieb. Viele Arbeitsgruppen konnten den positiven Effekt von Omalizumab auf die Exazerbationsrate bestätigen. In einer Metaanalyse mit 4308 Patienten im Alter von 6 bis 75 Jahren evaluierten Bousquet et al. eine signifikante Reduktion der Exazerbationsrate um 38 %. Diese war unabhängig vom Patientenalter, dem basalen IgE-Spiegel und der Applikationsfrequenz. Patienten mit schwerem Asthma und niedrigem FEV<sub>1</sub> profitierten am meisten (Bousquet et al., 2005). Für das Therapiealter der 6- bis 11-Jährigen wies das National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) aus Großbritannien eine Reduktion signifikanter Exazerbationen unter Omalizumab nach. Im Gegensatz zu den über 12-Jährigen wurde keine Verbesserung schwerer Exazerbationen und der Hospitalisierungsrate beobachtet (Burch et al., 2012; Jones et al., 2009). Andere Arbeitsgruppen belegten bei 6- bis 12-Jährigen mit moderatem bis schwerem Asthma eine signifikante Reduktion der Asthmaexazerbationsrate: Nach 24 Wochen mit stabiler ICS-Dosis wiesen Kulus et al. eine signifikante Reduktion der Asthmaexazerbation um 34 % im Vergleich zu Placebo nach, Lanier et al. eruierten nach gleicher Zeitspanne 31 %. Nach Dosisreduktion der ICS lag die Reduktion der Exazerbationsrate bei 50 % (Kulus et al., 2010) und 43 % (Lanier et al., 2009). Insbesondere in der Steroidreduktionsphase zeigen sich Unterschiede zwischen Placebo und Omalizumab, da durch den Wegfall der ICS die anti-inflammatorische Wirkung entfällt. Omalizumab wirkt hier protektiv. In der Steroidreduktionsphase waren Exazerbationen während einer

Omalizumab-Therapie um die Hälfte seltener als mit Placebo (Milgrom et al., 2001). Bei Erwachsenen konnte eine Abnahme der Exazerbationsdauer nachgewiesen werden (Omalizumab: 7,8 Tage; Placebo: 12,7 Tage). Im Kindesalter waren diese Veränderungen nicht signifikant (Omalizumab: 10,2 Tage; Placebo: 14 Tage) (Busse et al., 2001, Milgrom et al., 2001). In der Xclusive Studie reduzierte sich die Exazerbationsrate um 74,9 % und war nur für Responder signifikant (Schumann et al., 2012).

Neben der Exazerbationsfrequenz konnten wir auch einen Rückgang der Exazerbations-schwere beobachten. Hauptauslöser waren Infekte und Allergenexposition. Unter Omalizumab wurden Infekte, sportliche Belastungen und Umweltallergene häufiger toleriert als vor Therapiebeginn. Hinsichtlich dieser Fragestellung fehlen einschlägige Untersuchungen in der aktuellen Literatur. Es gibt Hinweise zur erhöhten Toleranz gegenüber Umweltallergenen (siehe Abschnitt 5.1.3). Ein Maß für die Exazerbations-schwere sind unter anderem die Hospitalisierungsrate, Notfallbehandlungen und der Steroidbedarf. Unter Anti-IgE-Therapie waren asthmabedingte stationäre Aufnahmen in vorliegender Studie nur selten nötig. Die Zahl zusätzlicher Arztbesuche reduzierte sich. In der Literatur werden ähnliche Beobachtungen beschrieben. Bousquet et al. wiesen eine signifikante Reduktion der Notfallbehandlungen um 47 % im Vergleich zu Placebo nach. Im Einzelnen ergab sich ein Rückgang der stationären Hospitalisierung um 52 %; für Behandlungen in der Notaufnahme um 61 % und ungeplante Arztbesuche um 47 % (Bousquet et al., 2005). Bezogen auf 100 Patientenjahre lag die Zahl ungeplanter Arztbesuche in einer früheren Studie bei 21,3 (Placebo: 35,5) sowie 1,8 Behandlungen in der Notaufnahme (Placebo: 3,8). Stationäre Aufnahmen waren um 92 % seltener als unter Placebo (Corren et al., 2003). In einer Real-Life Studie lag das relative Risiko Erwachsener mit Anti-IgE-Therapie für eine Notfallbehandlung bzw. stationäre Aufnahme bei 0,57 (Grimaldi-Bensouda et al., 2013). Einige Arbeitsgruppen bestätigen für das Kindes- und Jugendalter den positiven Einfluss von Omalizumab auf Hospitalisierungsrate und Notfallbehandlungen. Bei Stadtkindern mit Omalizumab lag die Hospitalisierungsrate (1,5 %) sehr viel niedriger als mit Placebo (6,3 %). Es bestehen signifikant weniger Notfallbehandlungen, stationäre Aufnahmen und zusätzliche Arztbesuche unter Omalizumab (Busse et al., 2011; Milgrom et al., 2001). Die Anzahl der notwendigen Behandlungen (Number Needed to Treat), um eine schwere Exazerbation bzw. einen Asthmanotfall pro Jahr zu verhindern, liegt bei 2,0 (Korn, Hübner & Buhl, 2012b).

### **5.1.2 Lebensqualität und Leistungsfähigkeit**

Chipps et al. evaluierten in einer Metaanalyse von sechs Studien (Ayres et al., 2004; Busse et al., 2001; Holgate et al., 2004; Humbert et al., 2005; Solèr et al., 2001; Vignola et al., 2004) eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität in den Kategorien „Emotionen“, „Symptome“, „Umwelt“ und „Aktivität“. Im Vergleich zur Kontrollgruppe erreichten signifikant mehr Patienten mit Omalizumab eine Verbesserung des AQLQ (Chipps et al., 2006). Einige Autoren konnten keine signifikanten Ergebnisse nachweisen (Lanier et al., 2009). Den Einfluss von Omalizumab auf die Lebensqualität von Kindern im Alter von sechs bis zwölf Jahren untersuchten Lemanske et al. in einer Placebo-kontrollierten Studie. Die Lebensqualität in den Domänen „Aktivität“ und „Symptome“ war signifikant höher bei Patienten mit Anti-IgE-Therapie. Beide Gruppen wiesen eine Verbesserung des Bereiches „Emotionen“ auf (Lemanske et al., 2002). Sowohl in steroidstabilen Phasen als auch nach ICS-Reduktion wurde ein Zugewinn der Lebensqualität dokumentiert (Brodie et al., 2012; Finn et al., 2003; Lemanske et al., 2002).

Diese Erkenntnisse stimmen mit den Beobachtungen unserer Studie überein. Alle Patienten berichteten von einer Zunahme der Lebensqualität und Leistungsfähigkeit unter Anti-IgE-Therapie. Es kam zur Ausweitung der Aktivitäten in Sport, Freizeit und Alltag. Einige Patienten tolerierten vermehrt längere sportliche Aktivitäten. Unter Anti-IgE-Therapie war bei 85 % der Patienten eine uneingeschränkte Teilnahme am Schulsport möglich. Durch Reduktion der klinischen Symptomatik, verminderte Basismedikation und geringeren Gebrauch von Notfallmedikamenten sowie erhöhte Toleranz gegenüber Umweltallergenen konnten krankheitsbedingte Belastungen im Alltag und in der Schule reduziert werden. Es kam zu einer Abnahme der Schulfehltage unter Omalizumab. Dies beruht vor allem auf fehlenden stationären Aufenthalten, einer geringeren Anzahl an Exazerbationen, einem gefestigten Selbstvertrauen im Umgang mit der Krankheit und einem stabileren Gesundheitsempfinden.

In der Literatur wird ein Bezug zwischen Omalizumab und einer Verbesserung der Leistungsfähigkeit deutlich. Einige Studiengruppen belegen eine signifikante Reduktion der Schulfehltage (Tab. 16) (Massanari et al., 2009; Milgrom et al., 2001; Milgrom et al., 2007; Niven et al., 2008). Im Kindes- und Jugendalter reduzierte sich das Risiko für Schulfehltage in Folge einer Omalizumab-Therapie um ca. 53 % (Milgrom et al., 2007). Die Xclusive Studie evaluierte eine Reduktion der Fehltage um 92,1 %. Responder wiesen eine höhere Reduktion auf (-93,1 %) als Non-Responder (-78,9 %) (Schumann



et al., 2012). Auch die Anzahl der Arbeitsfehltag von Erziehungsberechtigten sank im Verlauf der Omalizumab-Therapie, allerdings ohne statistische Signifikanz (Omalizumab: 0,29 Fehltag; Placebo: 0,49 Fehltag) (Milgrom et al., 2001). Eine amerikanische Studie bestätigt die Verbesserung der Leistungsfähigkeit. Omalizumab-Patienten zeigten weniger asthmabedingte Schlafstörungen, eine höhere Arbeitsproduktivität und Aktivität im Vergleich zu Patienten mit einer hochdosierten Salmeterol/Fluticason-Monotherapie (Miller et al., 2009). Der Einfluss von Omalizumab auf die Lebensqualität und Leistungsfähigkeit, insbesondere im schulischen und sportlichen Bereich sollte mithilfe spezieller Fragebögen in Langzeitstudien untersucht werden.

Studie	Alter (Jahre)	Omalizumab	Placebo	Therapiezeitraum
<b>Milgrom et al. 2001</b>	6 – 12	0,65	1,21	28 Wochen
<b>Milgrom et al. 2007</b>	5 – 18	0,7	1,4	28 - 32 Wochen
<b>Niven et al. 2008</b>	> 12	15,5	46	1 Jahr
<b>Massanari et al. 2009</b>	12 – 17	0,7	1,7	28 - 32 Wochen

**Tab. 16:** Durchschnittliche Anzahl der Schulfehltag pro Person im Vergleich

### 5.1.3 Komorbiditäten

Zahlreiche Studien beschreiben den positiven Nebeneffekt von Omalizumab auf Komorbiditäten des atopischen Formenkreises, was wesentlich zum Therapieerfolg beiträgt. In Übereinstimmung mit aktuellen Literaturangaben profitierten in vorliegender Studie alle Patienten mit allergischer Rhinitis von der Omalizumab-Therapie. Erste Erfolge des Medikaments in der Therapie der allergischen Rhinokonjunktivitis ließen Studien mit Ambrosia- und Birkenpollen vermuten (Adelroth et al., 2000; Casale et al., 1997). Eine signifikante Verbesserung des Symptom-Scores und der Lebensqualität bei Asthmatikern mit begleitender Rhinokonjunktivitis belegte eine große multizentrische Placebo-kontrollierte Studie (Vignola et al., 2004). Nach ca. zwei Wochen sind erste positive Effekte zu erwarten (Lin et al., 2004). Kinder mit saisonaler Rhinitis profitieren mehr von einer Anti-IgE-Therapie als von einer spezifischen Immuntherapie im ersten Jahr. Neben rückläufiger Symptomatik reduziert sich der Antihistamin-Bedarf. Eine Kombination beider Methoden erbringt die besten Ergebnisse bei saisonaler allergischer Rhinitis (Rolinck-Werninghaus et al., 2004). Der Therapieerfolg beruht auf der modulierenden Wirkung

von Omalizumab auf immunologische Effektorzellen und der reduzierten Anzahl freier IgE-Antikörper (Lin et al., 2004).

Einige Studien belegen den positiven Effekt einer Omalizumab-Therapie hinsichtlich Nahrungsmittelallergien auf Weizen, Fisch, Erdnuss, Eier, Milch und Sojabohnen (Rafi et al., 2010). In vorliegender Studie war Patienten mit Erdnussallergie der Konsum von Schokolade mit geringem Nussanteil möglich. Eine Patientin erlitt unter Anti-IgE-Therapie eine anaphylaktische Reaktion Grad 1 auf Reismilch. Vermutlich bewirkt Omalizumab bei Nahrungsmittelallergikern eine steigende Toleranz gegenüber dem Allergen. In einer Studie steigerten Patienten mit Erdnussallergie mittels Omalizumab ihre tolerable Menge von einer auf 21 Erdnüsse, wobei es individuelle Unterschiede gab. Zugrunde liegt eine frühe Suppression der Histaminausschüttung aus basophilen Granulozyten. Nach sechs Monaten zeigte sich im Prick-Test eine höhere Toleranz (Savage et al., 2012).

Die positive Wirkung von Omalizumab besteht auch bei Insektengiftallergie. In einer Fallstudie war erst nach Kombinationstherapie mit Omalizumab eine Hyposensibilisierung möglich, die vorher aufgrund anaphylaktischer Reaktionen abgebrochen werden musste (Galera et al., 2009). In vorliegender Studie tolerierte ein Patient mit Z.n. Hyposensibilisierung unter Omalizumab einen Bienenstich ohne Probleme.

Die Bedeutung von Omalizumab in Bezug auf die atopische Dermatitis wird in der Literatur kontrovers diskutiert. Unsere Studie ergab hinsichtlich dieser Frage kein eindeutiges Ergebnis. Unter Omalizumab zeigten 40 % der Patienten mit aktiver Neurodermitis eine Verbesserung des Hautbefundes, ein schlechtes bzw. gleichbleibendes Hautbild wiesen 60 % auf, wovon zwei Patienten schwere Exazerbationen der Neurodermitis erlitten. Einige Arbeitsgruppen konnten eine signifikante Verbesserung des Hautbildes und eine erhöhte Lebensqualität beobachten (Kim et al., 2013; Sheinkopf et al., 2008; Velling et al., 2011). Andere Patienten profitierten nicht von einer Therapie (Krathen & Hsu, 2005). Als mögliche Ursache für eine fehlende Ansprache wird ein zu kurzer Therapiezeitraum diskutiert. Frühestens nach drei Monaten sind erste Verbesserungen zu erwarten (Kim et al., 2013). Das Gesamt-IgE ist meist sehr viel höher als bei Asthmatikern. Eine ungenügende IgE-Suppression in der Therapie mit Omalizumab ist daher möglich. Belloni et al. behandelten elf Patienten mit sehr hohen IgE-Spiegeln ( $> 1000$  IU/ml) mit niedrig

dosiertem Omalizumab (150 mg/2 Wochen). Nach fünf Wochen zeigten sechs Patienten ein zufriedenstellendes bis verbessertes Hautbild, bei drei Patienten blieb es unverändert, zwei verschlechterten sich (Belloni et al., 2007). Eine weitere Studie belegte eine signifikante Verbesserung des Hautbildes, unabhängig vom basalen IgE-Spiegel bei Patienten mit niedrigem, moderatem und hohem IgE (Sheinkopf et al., 2008). Die Pathophysiologie der atopischen Dermatitis und Rolle des IgE ist noch nicht vollends erforscht. Eine Arbeitsgruppe konnte während einer Anti-IgE-Therapie eine Reduktion des freien und zellgebundenen IgE in Blut und Haut sowie eine Reduktion des FcεRI-Rezeptors im Blut nachweisen. Die FcεRI-Reaktion der Haut persistierte. Klinisch zeigten sich keine Verbesserungen. Die Arbeitsgruppe geht von einer mangelnden Penetranz des Medikaments in die Haut aus. In der Therapie der aktiven Neurodermitis, basierend auf einem T<sub>H</sub>2-Pathomechanismus, versprechen sich gute Erfolge mit Omalizumab, chronische Formen werden vermutlich nur wenig beeinflusst, da dort die T<sub>H</sub>1-Antwort dominiert (Heil et al., 2010). Neurodermitis wird wesentlich durch psychische Stressoren moduliert (Hall et al., 2012; Schut et al., 2013). Auch eine psychische Beeinflussung des Therapieerfolges durch Asthma auf die Neurodermitis ist möglich. Wird die Therapie mit Omalizumab, durch fehlenden Therapieerfolg oder häufige Injektionen, als Stressor wahrgenommen, könnte eine Verschlechterung des Hautbildes die Folge sein und umgekehrt.

Nach ungeplantem Therapieabbruch von zwei Patienten kam es in vorliegender Studie neben der Zunahme der asthmatischen Beschwerden zur Verschlechterung der Neurodermitis. Ob dies auf einen Wirkungsnachlass von Omalizumab oder einen psychischen Co-Effekt durch Verschlechterung der Asthmasymptomatik zurückzuführen ist, bleibt abzuwarten und sollte in Studien eruiert werden.

#### **5.1.4 Asthmakontrolle**

Seit Einführung von Omalizumab in die Therapie des Asthma bronchiale konnte in vielen Studien eine Verbesserung der Asthmakontrolle nachgewiesen werden (Buhl et al., 2002; Humbert et al., 2005; Lanier et al., 2009; Milgrom et al., 2001). ACT und ACQ erleichtern die Evaluation der Asthmakontrolle im klinischen Alltag und ermöglichen eine objektive Vergleichbarkeit (Nathan et al., 2004). Die Ergebnisse des ACT der vorliegenden Studie zeigen einen signifikanten Anstieg des ACT um +9 Punkte nach einer Therapie von sechs Monaten. Brodlie et al. wiesen für 5- bis 16-Jährige einen signifikanten Anstieg von +8 Punkten des Children Asthma Control Tests

(C-ACT) nach (Brodie et al., 2012). Eine randomisierte Placebo kontrollierte Studie im Kindes- und Jugendalter belegte einen initialen Anstieg des ACT um +1,5 Punkte sowie des C-ACT um +1,7 Punkte, nach 48 Wochen Therapie betrug der Anstieg des ACT +2,2 Punkte und des C-ACT +2,5 Punkte (Placebo nach 48 Wochen: ACT: +2 Punkte und C-ACT: +1,5 Punkte) (Busse et al., 2011). Eisner et al. konnten bei 54 % der Patienten mit Omalizumab-Erstmedikation nach sechs Monaten eine klinisch signifikante Verbesserung des ACT nachweisen, nach 24 Monaten waren es 62 %. Patienten mit zuvor bestehender Omalizumab-Therapie zeigten im ACT nur minimale Verbesserungen (Eisner et al., 2012). Einige Arbeitsgruppen konnten ausschließlich für die Subgruppe des schweren, unkontrollierten Asthmas eine signifikante Verbesserung eruieren (Bardelas et al., 2012). Anhand dieser Ergebnisse deutet sich für den ACT ein positiver Trend in der Anti-IgE-Therapie an. Nicht immer wird eine statistisch signifikante Veränderung von drei Punkten erreicht, was durch eine zu kurze Studienlänge bzw. moderate Asthmastufe bedingt sein könnte.

### **5.1.5 Compliance**

In Übereinstimmung mit publizierten Studien zeigte sich eine sehr gute Compliance unserer Patienten während der Omalizumab-Therapie (Brusselle et al., 2009; Buhl et al., 2002; Schumann et al., 2012). Ein Patient wies häufiger Complianceprobleme hinsichtlich Basismedikation und Neurodermitis-Hautpflege auf. In Studiensituationen wurde die Zunahme der Compliance sowohl für Placebo als auch für Omalizumab nachgewiesen. Dies ist vermutlich auf eine verstärkte Kontrolle und Motivation der Patienten zurückzuführen. Im direkten Vergleich lag die Compliance von Omalizumab-Patienten aufgrund der größeren Therapiezufriedenheit und zusätzlichen Effekte auf Komorbiditäten höher als bei Placebo-Gruppen (Buhl et al., 2002). Prädiktor für eine sinkende Compliance ist ein unübersichtliches Einnahmeschema mit multiplen Inhalatoren und verschiedenen Einnahmezeiten, der häufige Bedarf an Notfallsprays sowie zu niedrig dosierte ICS und Omalizumab (Buhl et al., 2002; Rabe et al., 2000). Fehlende Therapieeffekte führen zu doppelt so vielen Therapieabbrüchen in Placebo-Gruppen (Solèr et al., 2001). In vorliegender Studie lässt sich die gute Compliance auf eine hohe Therapieeffektivität mit Anstieg der Lebensqualität zurückführen. Gleichzeitig wurde das Therapieschema durch Absetzen bzw. Reduktion der Basismedikation erleichtert.

### 5.1.6 Lungenfunktion

Innerhalb der ersten sechs Therapiemonate zeigte sich in vorliegender Studie eine signifikante Verbesserung des FEV<sub>1</sub> und PEF. Die Datenlage bezüglich des Einflusses einer Anti-IgE-Therapie auf die Lungenfunktion ist heterogen (Tab. 17). Verschiedene Studien belegen die signifikante Verbesserung beider Parameter bei Erwachsenen und Jugendlichen mit moderatem bis schwerem Asthma (Busse et al., 2001; Humbert et al., 2005; Solèr et al., 2001; Vignola et al., 2004). Ein erster Anstieg des FEV<sub>1</sub> war dabei vier Wochen nach Therapiebeginn nachweisbar. Nach Reduzierung der ICS blieb der Zuwachs erhalten (Solèr et al., 2001). Der FEV<sub>1</sub> steigt vermutlich unabhängig vom Gesamt-IgE (Dal Negro et al., 2011). Einige Arbeitsgruppen konnten ausschließlich für den PEF eine signifikante Verbesserung nachweisen. Daneben reduzierte sich die bronchiale Hyperreagibilität mit Verbesserung des PC<sub>20</sub> (Histamin/Metacholin-Konzentration, die bei Provokation zu einer Verringerung des FEV<sub>1</sub> um 20% führt) (Noga et al., 2003). Die Xclusive Studie bestätigt einen signifikanten Anstieg des FEV<sub>1</sub>. Responder wiesen einen höheren basalen FEV<sub>1</sub> und einen größeren Zuwachs des FEV<sub>1</sub> % im Vergleich zu Non-Respondern auf (+15,6 % vs. +13,7 %). Non-Responder zeigten dagegen einen größeren Anstieg des absoluten FEV<sub>1</sub> (+11,3 % vs. +10,4 %) (Schumann et al., 2012).

Einige Arbeitsgruppen konnten den Bezug zwischen Omalizumab und FEV<sub>1</sub> nicht nachweisen (Buhl et al., 2002; Fahy et al., 1997; Noga et al., 2003). Für Kinder < 12 Jahren mit mildem bis schwerem Asthma beobachteten Milgrom et al. keine Unterschiede des FEV<sub>1</sub> und PEF gegenüber Placebo (Milgrom et al., 2001). Dagegen wiesen Brodlie et al. in gleicher Altersgruppe einen leichten, nicht signifikanten Anstieg des FEV<sub>1</sub> trotz paralleler Reduktion der ICS nach (Brodlie et al., 2012).

Gerade im Kindesalter zeigen sich oftmals gute Lungenfunktionswerte unabhängig vom Schweregrad des Asthmas (Bacharier et al., 2004). Bis ca. acht Jahren entspricht der absolute FEV<sub>1</sub> von Asthmatikern demjenigen gesunder Kontrollgruppen. Mit zunehmendem Alter nimmt der Unterschied zu. Der absolute FEV<sub>1</sub> von Asthmatikern liegt dann unterhalb der Kontrollwerte mit stärkster Diskrepanz im Alter von 18 Jahren (Paull et al., 2005). Signifikante Veränderungen der Lungenfunktionsparameter unter Omalizumab sind vermutlich erst ab einem gewissen Alter zu erwarten. Im Patientenkollektiv unserer Studie waren 38 % (n = 5) der Kinder zu Beginn der Studie jünger als zwölf Jahre, die jüngste Patientin war acht. Im Vergleich zur Studie von

Milgrom et al. lässt sich die signifikante Verbesserung der Lungenfunktionswerte unserer Studie vermutlich auf den höheren Altersdurchschnitt von 12,3 Jahren zurückführen. Unterschiede im Asthmaschweregrad und der Größe des Studienkollektivs könnten einen weiteren Faktor darstellen. Einige Arbeitsgruppen bestätigen einen Zusammenhang von Omalizumab und Lungenfunktionsparametern in dieser Altersgruppe. Adoleszenten wiesen eine signifikante Verbesserung des FEV<sub>1</sub> unter Anti-IgE-Therapie auf und verzeichneten im Vergleich zu Erwachsenen einen größeren Zuwachs (Massanari et al., 2009). Für Jugendliche zeigte sich eine signifikante Verbesserung des FEV<sub>1</sub> (Klyucheva et al., 2012). Eine Studie mit einem Durchschnittsalter von 11,4 Jahren wies bei 80 % der Patienten eine Verbesserung des FEV<sub>1</sub> nach (Valdesoiro-Navarette et al., 2011).

Studie	Alter (Jahre)	Exazerbation Anzahl pro Patient; Reduktion %			FEV <sub>1</sub> FEV <sub>1</sub> % Sollwert; absoluter FEV <sub>1</sub>		
		O	P	P-Wert	O	P	P-Wert
<b>Milgrom et al. 2001</b> Steroid stabil Steroidreduktion	6 – 12	0,30 0,42	0,40 0,72	0,093 < 0,001	- 1891 ml	- 1883,5 ml	- -
<b>Busse et al. 2001</b> Steroid stabil Steroidreduktion	12 – 75	0,28 0,39	0,54 0,66	0,006 0,003	72,53 % -	69,1 % -	< 0,001 – 0.019
<b>Busse et al. 2011</b>	6 – 20	30,3 %	48,8 %	< 0,001	92,6 %	91,7 %	0,30 %
<b>Niven et al. 2008</b>	12 – 72	1,26	3,06	< 0,001	71 %	60 %	< 0,001

**Tab. 17:** Exazerbationsrate und Veränderung des FEV<sub>1</sub> unter Omalizumab (O = Omalizumab-Gruppe; P = Placebo-Gruppe)

Hinsichtlich des spezifischen Widerstandes bzw. Atemwegswiderstandes wurden keine signifikanten Ergebnisse evaluiert. Nach sechs Monaten deutete sich eine Reduktion an, die jedoch nicht statistisch signifikant war. Teilweise lagen schon vor Therapiebeginn moderate Werte vor, sodass unter Anti-IgE-Therapie nur geringe Verbesserungen möglich waren. Einige Arbeitsgruppen berichten von einer signifikanten Verbesserung des Raw und SR<sub>tot</sub> bei Erwachsenen und Jugendlichen (Noga et al., 2003; Klyucheva et al., 2012). Weitere Studien zur Evaluation der Lungenfunktionsparameter in der Therapie von Omalizumab im Kindes- und Jugendalter werden benötigt.

## **5.2 Klinische Pharmakologie**

### **5.2.1 Basismedikation**

Die vorliegenden Daten deuten eine positive Wirkung der Anti-IgE-Therapie auf mögliche Einsparungen in der Basismedikation an. Die ICS-Dosis wurde bei 69,2 % der Patienten während der Omalizumab-Therapie reduziert, wovon 22 % die ICS ohne Verschlechterung der Symptomatik gänzlich absetzen konnten. Im Verlauf der Anti-IgE-Therapie benötigten 63,6 % der zuvor mit LABA therapierten Patienten das Medikament nicht mehr. Nach einem Jahr zeigte sich eine signifikante Reduktion der ICS-Dosis und des LABA-Bedarfs. Der Einsatz systemischer Steroide konnte deutlich reduziert werden und beschränkte sich auf schwere Exazerbationen. Placebo-Effekte beim Einführen einer neuen Therapie im Kindesalter sind bekannt und können auch in unserer Studie nicht ausgeschlossen werden (Brodie et al., 2012). Im Vergleich zur aktuellen Literatur lässt sich der reduzierte Bedarf an Basismedikamenten auf eine tatsächliche Wirkung von Omalizumab zurückführen. Für das Kindes- und Jugendalter belegen zahlreiche Studien den steroidsparenden Effekt des Anti-IgE-Ak (Brodie et al., 2012; Busse et al., 2011; Corren et al., 2003; Massanari et al., 2009; Milgrom et al., 2001). Bei Erwachsenen und Jugendlichen liegen ähnliche Ergebnisse vor (Buhl et al., 2002; Corren et al., 2003; Lanier et al., 2003; Holgate et al., 2004; Solèr et al., 2001). Eine Reduktion der ICS über 50 % erzielten Holgate et al. bei 73,8 % der Omalizumab-Patienten und 50,8 % der Placebo-Gruppe (Holgate et al., 2004). Analog zu unseren Daten konnten ICS teilweise ganz abgesetzt werden, wie Milgrom et al. bei 55 % der Omalizumab-Patienten im Kindesalter (Placebo: 39 %) und Solèr et al. für 43 % der Erwachsenen mit Omalizumab (Placebo: 19 %) zeigten. Dabei blieb die Therapieeffektivität erhalten (Milgrom et al., 2001; Solèr et al., 2001). Nur in seltenen Fällen führt die Reduktion der ICS zu einer Asthmaexazerbation (Milgrom et al., 2001).

Neben den ICS reduziert Omalizumab auch signifikant den Bedarf an systemischen Steroiden. Die Anti-IgE-Therapie senkt das Risiko einer systemischen Steroidtherapie um 43 %. Ein niedriger Steroidbedarf korreliert mit einem kontrollierten Asthma (Busse et al., 2007; Niven et al., 2008). Zusätzlich kommt es zu einem reduzierten Bedarf der Notfallmedikation (Busse et al., 2001; Humbert et al., 2005; Massanari et al., 2009; Milgrom et al., 2001; Solèr et al., 2001). Die Literatur belegt als Therapieeffekt eine Reduktion von LABA und LTRA (Buhl et al., 2002). Anhand der aktuellen Studienlage und den eigenen Ergebnissen lässt sich ein signifikanter Einfluss von Omalizumab auf

die Basismedikation, insbesondere auf Steroide, ableiten. Die Reduktion der ICS im Verlauf der Therapie ist ohne Einbußen bezüglich der klinischen Effektivität möglich. Die Abnahme steroidaler Nebenwirkungen und die Zunahme der Compliance durch vereinfachte Therapieschemata könnten zusätzlich den Behandlungserfolg verstärken.

### **5.2.2 Dosierung**

Hinsichtlich der Dosierung von Omalizumab ist die Datenlage heterogen. Der Hersteller empfiehlt das vorgegebene Dosierungsschema, orientiert am basalen IgE und Gewicht (Novartis Pharma GmbH, 2012). Andere Autoren befürchten Effektivitätseinbußen durch eine Dosisanpassung im Verlauf der Behandlung (Slavin et al., 2009). Seit einigen Jahren wird eine individuelle Dosisanpassung von Omalizumab in Erwägung gezogen (Lowe & Renard, 2011; Hamilton et al., 2005; Hamilton, 2006). Eine Dosiserhöhung könnte bei Patienten mit niedrigem basalem IgE Vorteile bringen, deren freies IgE nicht in einen therapeutisch wirksamen Bereich gesenkt werden kann. Als Ursache sind natürlich vorkommende IgG-Anti-IgE-Antikörper in Betracht zu ziehen, die mit Omalizumab um dieselbe Bindungsstelle konkurrieren und eine höhere Dosis erforderlich machen (Hamilton et al., 2005). Nach Erhöhung der empfohlenen Dosierung wurden gute Erfolge bei Patienten mit Gesamt-IgE-Spiegeln von  $< 30$  kU/l erzielt (Ankerst et al., 2010). Aufgrund von reduziertem Gesamt-IgE und stabilen klinischen Zuständen wurde bei acht Patienten unseres Studienkollektives die Omalizumab-Dosis reduziert. In der Verlaufsbeobachtung kam es weder zu einer Verschlechterung der Symptomatik noch zu Exazerbationen. Bis auf eine Patientin musste die Basismedikation nicht erhöht werden. Ähnliche Ergebnisse zeigt eine Studie, in der nach Verlängerung der Applikationsintervalle die klinische Effektivität der Therapie erhalten blieb. Patienten, die zunächst in zweiwöchigen Intervallen Omalizumab erhielten, konnten früher eine Verlängerung und damit Dosisreduktion durchführen als bei vierwöchigem Intervall. Vermutlich führen kürzere Therapieintervalle zu einer früheren Steady-State-Konzentration des Medikaments (Katz et al., 2007).

Eine Dosisanpassung scheint im klinischen Alltag sinnvoll. Zur Validierung werden weitere Studien mit größerer Studienpopulation benötigt. Eine mögliche Vorgehensweise besteht in der schrittweisen Halbierung der Dosis nach einer klinisch stabilen Phase von sechs Monaten bzw. Erhöhung der Dosis bei wiederholtem Bedarf systemischer Steroide. Mit diesem Protokoll war eine sichere und effektive



Dosisreduktion bei 26,6 % der Patienten einer Studie möglich (Domingo et al., 2011). Die Beobachtungen unserer Studie lassen eine Tendenz in dieser Richtung erkennen. Unsere Maßnahmen zur Dosisanpassung mit Orientierung am Gesamt-IgE bzw. freiem IgE des ADVIA Centaur® in Kombination mit der Klinik könnten wegweisend sein. Ein solches Therapiemanagement ermöglicht einen weiteren Schritt hin zur personalisierten Medizin, deren Bedeutung in letzter Zeit stark zugenommen hat. Dabei dient die Erfassung von Biomarkern sowie individuell genetischer Unterschiede zur Anpassung einer „maßgeschneiderten Medizin“, die mit großen Hoffnungen hinsichtlich Steigerung der Effektivität, Reduktion von Nebenwirkungen und Kosten verbunden ist (Boston Consulting Group, 2011).

Hinsichtlich der Langzeitwirkung von Omalizumab liegen nur wenige Studien vor. Bis zu drei Jahre nach Absetzen einer langjährigen Omalizumab-Therapie blieben zwölf von 18 Patienten einer Studie klinisch stabil oder zeigten Verbesserungen (Nopp et al., 2007; Nopp et al., 2010). Im Gegensatz zum ersten Behandlungsjahr tolerieren Patienten mit Langzeittherapie den Auslassversuch einer Omalizumab-Injektion ohne Probleme (Badiu et al., 2011). Dies ist wahrscheinlich auf eine langfristig immunmodulierende Wirkung von Omalizumab zurückzuführen. Die Reaktivität basophiler Granulozyten nimmt ab, eventuell spielen auch IgG<sub>4</sub>-Antikörper eine Rolle. Diese Beobachtungen decken sich mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie. Der gezielte Auslassversuch von Omalizumab bei fünf Patienten nach vier- bis fünfjähriger Therapie wurde ohne Verschlechterung des klinischen Zustandes toleriert, während der Therapieabbruch bei zwei Patienten innerhalb der ersten 1 ½ Jahre zu einer Befundverschlechterung führte. Es ist anzunehmen, dass die IgE-Produktion bei langfristiger Therapie abnimmt und im Verlauf weniger Omalizumab zur Neutralisation freier IgE-Antikörper benötigt wird (Lowe & Renard, 2011).

Bisher berücksichtigt die vorgegebene Dosistabelle langfristige Wirkungen von Omalizumab nicht. Weitere Studien sind dringend nötig, um Therapiedauer und Zeitpunkt einer möglichen Dosisanpassung festzulegen. Ein fixiertes Applikationsmodell wird den Ansprüchen der heutigen Medizin, auch im Hinblick auf hohe Therapiekosten, nicht gerecht. Gerade im Kindes- und Jugendalter sollte eine individualisierte Therapie angestrebt werden, um Überdosierung und langfristige Schäden zu verhindern.

### 5.2.3 Anti-IgE-Therapie bei hohem Gesamt-IgE

Seit 2010 ist die Therapie von Omalizumab für IgE-Spiegel bis 1500 IU/ml zugelassen. Zielen et al. erweiterten das Dosisschema für Asthmapatienten bis zu einem Gesamt-IgE von 2000 IU/ml. Sie konnten trotz hoher basaler IgE-Spiegel eine signifikante Reduktion der frühen Asthmareaktion sowie eine verminderte Spätreaktion nachweisen. Mit leichter Verzögerung sank das freie IgE bei hohem basalem IgE unter 50 ng/ml. Omalizumab bewies ein gutes Sicherheitsprofil (Zielen et al., 2013). Eine Fallstudie zeigt den erfolgreichen Einsatz von Omalizumab in der Therapie des schweren allergischen Asthmas bei IgE-Werten über 3000 IU/ml (Yildiz, 2010).

In der Therapie der atopischen Dermatitis wurden Patienten mit basalem IgE zwischen 1704 und 5000 IU/ml erfolgreich mit Omalizumab behandelt (Kim et al., 2013). Eine Fallstudie berichtet von der Wirksamkeit von Omalizumab bei einem Hyper-IgE-Syndrom mit > 17000 IgE IU/ml (Chularojanamontri et al., 2009). In vorliegender Studie gestaltete sich die Therapie von sechs Patienten mit basalen IgE-Spiegeln zwischen 1741 und 3979,3 IU/ml komplikationslos. Die Patienten reagierten gut auf Omalizumab, zeigten keine Nebenwirkungen und eine gute klinische Wirksamkeit. Um die Sicherheit des Medikaments zu gewährleisten, wurde die zugelassene Maximaldosis von 1200 mg/Monat nicht überschritten. Die gewählte Dosierung lag 40 – 76 % niedriger als nach Formel errechnet, ohne Einbußen des Therapieerfolges. Der Neutralisierungsgrad lag auch bei Patienten mit initial niedrig gewählter Dosis über 97 %. Verschiedene Arbeitsgruppen konnten die Therapieeffektivität von Omalizumab in niedriger Dosierung belegen. Nach intravenöser Applikation niedriger Omalizumab-Dosen zeigte sich eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität und Exazerbationsrate sowie ein steroidsparender Effekt (Milgrom et al., 1999). In der Therapie der Neurodermitis und chronischen Urtikaria werden sehr gute Erfolge mit niedrig dosiertem Omalizumab bei sehr hohen Gesamt-IgE-Spiegeln, erzielt (Belloni et al., 2007; Ivyanskiy, Sand & Thomsen, 2012). Beim schweren Asthma bronchiale haben Kinder meist höhere IgE-Spiegel als Erwachsene und gelangen schnell außerhalb des therapeutischen Indikationsbereiches (Borish et al., 2005).

Im Vergleich zu den Versuchen anderer Arbeitsgruppen, wie der Plasmapherese zur Senkung des Gesamt-IgE-Spiegels im Vorfeld einer Omalizumab-Therapie, weist die direkte Applikation ein wesentlich geringeres Risikoprofil auf (Kerzel et al., 2011). Die Ergebnisse unserer Studie deuten darauf hin, dass der Indikationsbereich von Omalizumab ausgeweitet werden kann. Weitere Studien zur Wirksamkeit von

Omalizumab bei sehr hohen IgE-Spiegeln sollten folgen, damit gerade Kinder im klinischen Alltag von einer Therapie profitieren können.

### **5.3 Veränderungen des Immunglobulin E unter Therapie mit Omalizumab**

Im Verlauf der Therapie mit dem monoklonalen Antikörper Omalizumab zeigte sich eine signifikante Reduktion des Gesamt-IgE. Der in der Literatur beschriebene Anstieg konnte nicht bestätigt werden. Mittels ImmunoCAP250 und eines speziell entwickelten IEMA (Immuno Enzymetric Assay) ermittelten Hamilton et al. bei Erwachsenen einen Anstieg des Gesamt-IgE um das 1,5- bis 8,6-fache der Basisspiegel (Hamilton et al., 2005). Verschiedene Arbeitsgruppen bestätigten diese Ergebnisse (Busse et al., 2001; Casale et al., 1997; Hayashi et al., 2007; Slavin et al., 2009). Dem Anstieg liegt vermutlich ein verzögerter Abbau des Omalizumab-IgE-Komplexes durch das retikuloendotheliale System zugrunde (Casale et al., 1997; Hayashi et al., 2007). Dieser wird nach Bindung an den FcγR-Rezeptor über das IgG-Grundgerüst des Therapieantikörpers vermittelt (Novartis Pharma GmbH, 2008). Der FcRn-Rezeptor in Endosomen hat eine duale Funktion im Metabolismus von IgG und könnte ebenfalls zur verzögerten Elimination beitragen. Der Rezeptor verhindert den Abbau von freien bzw. monomeren IgG-Antigen-Komplexen und verlängert dadurch die Halbwertszeit des IgG. Bei multiplen IgG-Antigen-Komplexen wird dagegen eine Lyse induziert (Qiao et al., 2008). Je nach Größe der Omalizumab-IgE-Verbindung könnte dies die Halbwertszeit beeinflussen. Die molekulare Masse des Immunkomplexes führt zu einem reduzierten Umverteilungsvermögen zwischen Interstitium und Plasma (Hayashi et al., 2007). Neben dem intravaskulären Eliminationsweg verfügt IgE über extravaskuläre Clearance-Prozesse, die eine schnelle Elimination gewährleisten und nach Bindung an Omalizumab umgangen werden (Dreskin et al., 1987). Diese Mechanismen führen zu einer verlängerten Halbwertszeit des IgE, welches sich im Blut kumulativ anreichert (Hayashi et al., 2007). Die meisten kommerziellen Assays zur Bestimmung des Gesamt-IgE messen sowohl freies als auch im Komplex gebundenes IgE, da sie an einem anderen Epitop als Omalizumab angreifen (Steiss et al., 2012).

Andere Arbeitsgruppen weisen auf eine mögliche Reduktion des Gesamt-IgE hin. Natürlich vorkommende IgE-Autoantikörper können eine Reduktion des Gesamt-IgE um 10 – 90 % induzieren (Paganelli et al., 1988; Quinti et al., 1986; Ritter et al., 1991). Anhand dieser Studien ist eine Reduktion des Gesamt-IgE durch hoch affines exogen zugeführtes IgG-Anti-IgE (Omalizumab) denkbar (Hamilton, 2006). Klyucheva et al.

wiesen nach zwölf Behandlungsmonaten mit Omalizumab bei fünf Patienten einen reduzierten Gesamt-IgE-Spiegel nach. Vier Patienten zeigten erhöhte, sechs Patienten gleichbleibende Werte (Klyucheva et al., 2012). Andere Arbeitsgruppen beobachteten bei einigen Patienten keine bzw. nur eine geringe Erhöhung des Gesamt-IgE (Lanier, 2005; Menzella et al., 2012). Lowe et al. nehmen eine Normalisierung des IgE-Spiegels auf das Niveau von Nicht-Atopikern in der Langzeittherapie an. Mittels eines direkten PK/PD-Bindungsmodells, unter Berücksichtigung der Dissoziationskonstante, kinetischer Parameter, IgE und Omalizumab, war es erstmalig möglich, die Reduktion des Gesamt-IgE-Spiegels zu kalkulieren (Lowe et al., 2009). Das Folgemodell mit Einbezug der Omalizumab-IgE-Bindung sowie eines Feedbackmechanismus belegte eine reduzierte IgE-Produktion innerhalb von Wochen bis Monaten nach Therapiebeginn. Durchschnittlich reduzierte sich die IgE-Produktion um 54 % pro Therapiejahr. Kinder unter zwölf Jahren zeigten eine um 71 % schnellere Modifikationsrate als Erwachsene, die relative Rate war jedoch ausgeglichen (Lowe & Renard, 2011). Nach einem initialen Anstieg wurde in einer Langzeitstudie die Reduktion des Gesamt-IgE beobachtet (Berger et al., 2003; Lowe & Renard, 2011).

Anhand der Ergebnisse unserer Studie lässt sich ein signifikanter initialer Anstieg nicht erkennen. Zwei Kinder wiesen nach Therapiebeginn eine leichte Erhöhung des Gesamt-IgE auf, welches sich nach neun bis zwölf Monaten unter vorthérapeutische Werte reduzierte. Eine Patientin zeigte eine flüchtige Erhöhung des Gesamt-IgE mit Reduktion nach drei Therapiemonaten. In diesen Fällen kann der IgE-Anstieg durch den Wegfall der zuvor durchgeführten hochdosierten systemischen Steroidtherapie mit Beginn der Anti-IgE-Therapie bedingt sein. Bei keinem unserer Patienten kam es zu einem signifikanten Anstieg des Gesamt-IgE (Steiss et al., 2008; Steiß et al., 2010; Steiss et al., 2012). Ein direkter Abfall des Gesamt-IgE erfolgte bei 77 % der Patienten. Eventuell ist dies mit einer schnellen Modifikationsrate der IgE-Produktion im Kindes- und Jugendalter begründbar. Ein Einfluss der teilweise reduzierten Omalizumab-Dosierung auf einen fehlenden Anstieg durch verminderte Komplexbildung ist möglich.

Die langfristige Reduktion des Gesamt-IgE-Spiegels lässt sich sowohl auf eine erhöhte Clearance als auch eine verminderte IgE-Produktion zurückführen (Lowe & Renard, 2011). Eine erhöhte Clearance bei Atopikern unter Therapie mit Omalizumab ist nicht auszuschließen. Die IgE-Clearance bei Patienten mit erhöhten IgE-Spiegeln verläuft invers zum Anstieg des IgE (Dreskin et al., 1987). Durch Sequestrierung des freien IgE

während einer Anti-IgE-Therapie ist eine gesteigerte Clearance denkbar. Die dazu benötigte Steigerung wäre unphysiologisch, daher gehen viele Arbeitsgruppen eher von einer verminderten IgE-Produktion aus (Lowe & Renard, 2011). Omalizumab beeinflusst die Downregulation von FcεRI-Rezeptoren auf basophilen Granulozyten, Mastzellen und dendritischen Zellen und reduziert die Differenzierung von T<sub>H</sub>2-Lymphozyten (Long, 2009; Prussin et al., 2003). Die IgE-Produktion reduziert sich aufgrund fehlender Stimulationsfaktoren und Zell-Zell-Interaktionen. Lanier vermutet eine Eliminierung bzw. Downregulation von Lymphoblasten und Gedächtniszellen, die sich nach mehreren Wochen in einer Reduktion des Gesamt-IgE widerspiegeln könnte (Lanier, 2005). Omalizumab führt zu einer Reduktion der egr-1- und IL-4R-Genexpression in B-Gedächtniszellen. Dadurch wird die Induktion eines Klassenwechsels zur IgE-Produktion eingeschränkt (Chan, Gigliotti & Rosenwasser, 2011). Es besteht ein Einfluss von Omalizumab auf eine verminderte IgE-Sekretion und sinkende Anzahl von B-Lymphozyten (Hanf et al., 2006). Einige Studien weisen darauf hin, dass sich Omalizumab an Membran gebundene IgE<sup>+</sup>-B-Zellen binden kann und dort eine Apoptose induziert (Chen et al., 2010). In vitro reduziert Omalizumab die Expression des FcεRII-Rezeptors auf B-Zellen im Serum atopischer Patienten (Streck et al., 2006). Über die Modifikation des FcεRII-Rezeptors wird die IgE-Produktion vermutlich direkt von Omalizumab beeinflusst, wodurch sowohl positive als auch negative Mechanismen ausgelöst werden können (Borthakur et al., 2012; Lowe & Renard, 2011). Langzeitstudien weisen auf eine immunmodifizierende Wirkung von Anti-IgE hin (Nopp et al., 2010). Ob sich die reduzierte IgE-Produktion direkt nach Therapiebeginn oder erst in der Langzeittherapie auswirkt, sollte in weiteren Studien untersucht werden.

Die Diskrepanz der Ergebnisse lässt sich am ehesten auf Unterschiede im Analyseverfahren zurückführen. Einer der beiden Antikörper des ADVIA Centaur<sup>®</sup> Sandwich-Immunoassays scheint am selben Epitop des humanen IgE anzusetzen wie Omalizumab. Das mit Omalizumab im Komplex gebundene IgE wird vom Assay nicht erfasst, da Omalizumab und der Signal- bzw. Fängerantikörper vermutlich um die Cε3-Region des IgE-Fc-Fragments konkurrieren. Daher gehen wir davon aus, dass der ADVIA Centaur<sup>®</sup> nicht das Gesamt-IgE, sondern das freie IgE misst. Anhand der hohen Korrelation ( $r = 0,87$ ;  $p = 0,01$ ) zwischen den Ergebnissen des ADVIA Centaur<sup>®</sup> Gesamt-IgE-Tests und der Bestimmung des freien IgE durch den recoveryELISA<sup>®</sup> während der Anti-IgE-Therapie wurde der Zusammenhang bekräftigt. Es besteht eine

signifikante Korrelation zwischen der Reduktion des freien IgE bei Respondern und einer Verbesserung der klinischen Symptome (Adelroth et al., 2000; Hochhaus et al., 2003; Slavin et al., 2009). In vorliegender Studie ging der Abfall des IgE-Spiegels mit einer klinischen Verbesserung der Symptome einher, was die Vermutung verstärkt, dass es sich um freies IgE handeln könnte.

In Übereinstimmung mit den publizierten Ergebnissen anderer Arbeitsgruppen bestätigen unsere Ergebnisse des *recovery*ELISA® eine Reduktion des freien IgE. Die signifikante Reduktion des freien IgE wird auf die pharmakologische Wirkung von Omalizumab, auf Komplexbildung und die Reduktion der IgE-Produktion zurückgeführt (Adelroth et al., 2000; Hamilton et al., 2005; Korn et al., 2012a; Lowe & Renard, 2011; Slavin et al., 2009). Haak-Frendscho et al. entwickelten 1993 per Genfusion einen humanen FcεRI-IgG-Antikörper zur Bindung von freiem IgE, eine rekombinante Form extrahiert aus Baculoviren folgte einige Jahre später (Haak-Frendscho et al., 1993; Stedman et al., 2001). Casale et al. wiesen die Reduktion des freien IgE mithilfe eines FcεRIα-Fängerantikörpers gebunden an Polystyrol-Platten nach (Casale et al., 1997). Die direkte Verwendung von FcεRIα als Festphase-Antikörper in Plastik-Mikrotiterplatten scheint aus sterischen Gründen die Bindungsreaktivität zu verändern. Hamilton et al. entwickelten daher einen reziproken Versuchsaufbau mit einem Anti-IgE-Fängerantikörper und anschließender Erfassung des freien IgE durch biotinierten FcεRIα in der Liquid Phase (Hamilton et al., 2005). Die schnelle Dissoziationsrate des Omalizumab-IgE-Komplexes von ca. fünf Minuten könnte die Messwerte in ELISA mit langer Inkubationszeit bis zu einer Stunde verfälschen. Freies IgE würde zu hoch bestimmt (Hamilton, Saini & MacGlashan, 2012). Als Alternative zur Bestimmung des freien IgE mittels Mikrotiterplatte und zur Vermeidung langer Inkubationszeiten verspricht die Biacore Oberflächenplasmonresonanzspektroskopie neue Erfolge. Freies IgE bindet an Omalizumab, welches über eine Carboxyl-Methyl-Dextran-Verbindung an eine Goldplatte fixiert ist und eine messbare Veränderung des Einfallswinkels von reflektiertem Licht auf einem Gold Chip induziert (Hamilton et al., 2012). Auch andere Arbeitsgruppen entwickelten neue Analysemethoden, wie den FcεRI-IgY-Fängerantikörper (Braren et al., 2011). Mittels des Milena® QuickLine Free IgE-Tests, einem Lateralfluss-Immunoassay, ist innerhalb von wenigen Minuten ein Schnelltest auf freies IgE möglich. Die besondere Stärke des Tests liegt hierbei in der schnellen, praktischen Anwendung. Noch während

der Verlaufskontrolle kann der Arzt innerhalb von fünf Minuten, nach Versetzen des Teststreifens mit 10 µl Serum, das Ergebnis vor Ort ablesen (Milenia Biotec GmbH, 2011). Der in vorliegender Studie verwendete *recovery*ELISA<sup>®</sup> zur Bestimmung des freien IgE beinhaltet als Grundlage ein modifiziertes Sandwich-Immunoassay-System und berücksichtigt als entscheidenden Vorteil die Interaktion zwischen Omalizumab, freiem IgE und dem Messsystem durch den Einbezug mathematischer Funktionen und einer multidimensionalen Kalibrierungskurve. Als Alleinstellungsmerkmal lassen sich freies IgE und effektive Omalizumab-Konzentration parallel aus einer Serumprobe bestimmen (Strohner et al., 2012). Der *recovery*ELISA<sup>®</sup> wurde in einer weiteren Studie erfolgreich im Routine-Monitoring des freien IgE eingesetzt. Es zeigte sich eine hohe Übereinstimmung mit den bisher publizierten Ergebnissen großer klinischer Studien (Korn et al., 2012a). Der Einsatz in großen Studienpopulationen steht aus. Eine Beeinflussung der Messergebnisse aufgrund der schnellen Dissoziationsrate der Omalizumab-IgE-Komplexe wäre möglich, da der *recovery*ELISA<sup>®</sup> eine Inkubationszeit von mindestens 15 Stunden benötigt. Im Hinblick auf stabile Hexamer-Komplexe könnte sie dagegen auch von Vorteil sein (Hamilton et al., 2012). Der *recovery*ELISA<sup>®</sup> ermöglicht die Berechnung einer effektiven Omalizumab-Dosis und die Kontrolle der Wirksamkeit des Therapieantikörpers (Strohner et al., 2013).

Die Ergebnisse unserer Studie werden durch einige Faktoren limitiert. Aufgrund der niedrigen Prävalenz des schweren persistierenden Asthmas von Kindern und Jugendlichen ist die Patientenzahl begrenzt. Kleine Patientenkollektive in der Anti-IgE-Forschung sind keine Seltenheit (Hamilton et al., 2005; Korn et al., 2012a). Ein Ausschluss potentieller Probanden von einer Omalizumab-Therapie zugunsten einer Placebo-Kontrolle wäre ethisch nicht vertretbar gewesen. Der Zusammenschluss einzelner Zentren zum „German Asthma Net“ bietet Studien in Zukunft die Möglichkeit auf ein größeres Patientenkollektiv zuzugreifen (German Asthma Net e.V., 2012). Mögliche Fehler der Messdurchführung wurden mit einer zusätzlichen unabhängigen Analyse der Proben durch einen ADVIA Centaur<sup>®</sup> in Berlin minimiert. Es zeigt sich eine hohe Korrelation zwischen den Ergebnissen beider Assays ( $r = 0,988$ ;  $p = 0,01$ ). Im direkten Vergleich des ADVIA Centaur<sup>®</sup> Gesamt-IgE-Tests mit dem ImmunoCAP250 in Abwesenheit von Omalizumab wiesen beide Verfahren in einer Studie vergleichbare Messwerte des Gesamt-IgE auf (Angerbauer, 2010). Unter Therapie mit Anti-IgE zeigten sich jedoch gegensätzliche Messwerte der beiden Analysegeräte. Nach Zugabe

von Omalizumab wurde im Vergleich zu anderen Assays beim ADVIA Centaur® die höchste Reduktionsquote des Gesamt-IgE von 67,2 % registriert, während ImmunoCAP-Systeme eine Reduktion von 2,4 % aufwiesen (Hamilton, 2006). Die Ergebnisse machen grundlegende Unterschiede zu anderen Assays im Analysesystem des ADVIA Centaur® deutlich. Dies verstärkt den Verdacht, dass unter Einfluss von Omalizumab der ADVIA Centaur® seine Funktion ändert und möglicherweise freies IgE misst.

Der Einfluss von hexameren Immunkomplexen ist kaum erforscht. Vermutlich bieten geschlossene Hexamer-Formationen keinen Angriffspunkt für Analysesysteme. Daher könnten steigende Hexamer-Konzentrationen eine mögliche Ursache für sinkende Gesamt-IgE-Spiegel darstellen. Die Formation von Hexameren ist abhängig von dem molekularen Omalizumab-IgE-Verhältnis (ca. 1:1 Verhältnis) (Novartis Pharma GmbH, 2008). Direkt nach einer Omalizumab-Injektion sind nur wenige Hexamere nachweisbar, die Konzentration steigt in den folgenden Wochen an. In einer Studie war ein relevanter Anstieg nur bei konstanter Zugabe von IgE zu erwarten (Hamilton et al., 2012). Möglicherweise könnte eine hohe IgE-Produktion des Patienten in Verbindung mit einer niedrigen Omalizumab-Dosierung zu vermehrter Bildung von Hexameren führen. Einige unserer Patienten wiesen sehr hohe basale IgE-Spiegel auf. Ein Einfluss auf den ADVIA Centaur® Gesamt-IgE-Test ist daher nicht auszuschließen. Angaben in der Literatur weisen allerdings auf einen geringen Hexamer-Anteil hin (Hamilton et al., 2012; Strohn et al., 2013). Einige Autoren vermuten eine Beeinträchtigung der Gesamt-IgE-Bestimmung in herkömmlichen ELISA-Assays durch Interaktion mit Omalizumab (Hamilton, 2006, Strohn et al., 2010). Ein entscheidender Vorteil des ADVIA Centaur® gegenüber anderen ELISA-Verfahren ist sein dynamisches System, basierend auf einer magnetischen Festphase und der kurzen Inkubationszeit von sieben Minuten (Siemens Healthcare Diagnostics, 2008). Die Neubildung und Dissoziation von Omalizumab-IgE-Komplexen wird dadurch minimiert. Andere ELISA basieren dagegen häufig auf Plastik/Zelluloseträgern in der Festphase mit langen Inkubationszeiten (Hamilton et al., 2012).

Inwieweit der Therapieantikörper Omalizumab die Messergebnisse des ADVIA Centaur®, des Immunocap250 und anderer konventioneller Assays beeinflusst, bedarf weiterer Untersuchung. Noch nicht hinreichend geklärt ist der Einfluss komplexer Omalizumab-IgE-Verbindungen in stabiler hexamerer Form auf die verschiedenen Analysemethoden (Hamilton et al., 2012). Sensitivität und Spezifität der verwendeten



Assays sollten überprüft werden. Genaue Angriffspunkte der mono- und polyklonalen Antikörper des ADVIA Centaur® Gesamt-IgE-Tests sind bisher nicht bekannt. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit ergeben einen Ansatzpunkt, um ein routinemäßiges Monitoring in der Therapie mit Anti-IgE zu etablieren. Durch engmaschige Kontrolle der IgE-Spiegel im medizinischen Alltag mithilfe des ADVIA Centaur® ist erstmals eine routinemäßige Therapiesteuerung möglich. Im Vergleich zu experimentellen Ansätzen könnte es eine kostengünstige Alternative darstellen. Gerade im Kindes- und Jugendalter sollte ein effektives Therapiemonitoring zur optimalen Einstellung der Anti-IgE-Therapie angestrebt werden. Von wissenschaftlichem Interesse ist die Wertigkeit des Gesamt- und freien IgE als Verlaufsparemeter. Die vorliegende Arbeit soll zur Hinterfragung und Erforschung alter und neuer Analysemethoden animieren, um ein effektives Therapiemonitoring bei schwerem persistierenden Asthma zu gewährleisten.

#### **5.4 Therapiemonitoring**

Trotz herausragender Erfolge in der Behandlung des schweren persistierenden Asthmas mit Omalizumab fehlen Studien zur Etablierung adäquater Parameter des Therapiemonitorings. Ein nachvollziehbares Monitoring könnte zur Intensivierung der Therapieeffektivität beitragen. Einfach erfassbare und objektive Parameter zur Beurteilung der Wirksamkeit und Anpassung der oft langfristigen Therapie würden dafür dringend benötigt. Eine weitere wichtige Anforderung wäre eine verlässliche Bestimmung (Hamilton et al., 2005; Hamilton et al., 2012; Korn et al., 2012a; Lowe & Renard, 2011; Steiss et al., 2012).

Derzeit wird die Therapieeffektivität anhand von Lebensqualität, Exazerbationsrate, Basismedikation, klinischem Zustand und Asthmakontrolltest durch den behandelnden Arzt bewertet. Prick- oder Provokationstest konnten sich in der Standardkontrolle nicht durchsetzen (Nopp et al., 2006). Omalizumab-Patienten mit allergischer Rhinitis könnten in Zukunft von einem in vitro-Allergen-Stimulationstest zur Bestimmung der Leukotrien-Konzentration profitieren (Kopp et al., 2007). Keinen Nutzen ergab die Messung von Leukotrien-E4 im Urin (Kopp et al., 2003). Einige Arbeitsgruppen setzen beim Therapiemonitoring bei der Subgruppenanalyse an. Subgruppen mit hohen Biomarker-Konzentrationen wie FE<sub>NO</sub>, Serum-Periostin oder Eosinophilen zeigten in einer Studie verstärkte Ansprache auf Omalizumab. Die Bestimmung von Interleukin ist, aufgrund geringer Konzentrationen im Blut nicht zuverlässig (Corren et al., 2011; Hanania et al., 2013). Experimentelle Ansätze beschäftigen sich mit der ATP-Aktivität

von CD4<sup>+</sup>-T-Zellen als objektive Methode zur Messung der Omalizumab-Aktivität (Franco et al., 2011). Neue Bewertungssysteme zur Abschätzung der Therapieeffektivität sind in Entwicklung und schließen aggravierende Faktoren bei schwer kontrollierbarem Asthma in die Berechnung mit ein (Mallet et al., 2011). Die retrospektive Evaluation des Symptom-Scores und PEF, basierend auf selbsterklärenden Diagrammkarten, bewies sich als nützliches Kontrollinstrument bei Erwachsenen in einer italienischen Studie (Kourtis et al., 2010).

Bei der Differenzierung zwischen Respondern und Nicht-Respondern hat sich die GETE-Graduierung bewährt und gilt als optimales Verfahren zur Therapiebewertung (Novartis Pharma GmbH, 2008; Probst et al., 2011). Zur Erfassung feiner Unterschiede hinsichtlich einer Dosisanpassung im Verlauf der Anti-IgE-Therapie scheint die GETE-Graduierung aber nur bedingt geeignet. Eine retrospektive Analyse unter Alltagsbedingungen in Frankreich zeigte, dass bei 31,3 % der Patienten eine vom Dosierungsschema abweichende Omalizumab-Dosis appliziert wurde (Molimard et al., 2008). Dies lässt vermuten, dass im täglichen Praxisalltag das starre Applikationschema nicht immer angenommen wird, mit der Folge von Unter- oder Überdosierung.

Laut Fachinformation des Herstellers ist auch das unter Therapie ansteigende Gesamt-IgE als Richtwert für ein Therapiemonitoring nicht geeignet (Novartis Pharma GmbH, 2012). Dagegen betrachten andere Arbeitsgruppen frühe Veränderungen des Gesamt-IgE-Spiegels als Prädiktor für Therapieansprache und Exazerbationsrate (Dal Negro et al., 2011). Nach initialer Kumulation könnte das Gesamt-IgE in der Langzeittherapie einen potentiellen Parameter des Therapiemonitorings darstellen (Lowe & Renard, 2011). Tatsächlich unterliegt der Gesamt-IgE-Spiegel Schwankungen, was eine Verlaufsbeobachtung nötig macht. Dies ist bedingt durch die Downregulation der FcεRI-Rezeptoren auf basophilen Granulozyten mit verminderter Ansprechrate und IgE-Produktion (Lin et al., 2004; Lowe & Renard, 2011; MacGlashan et al., 1997). Einige Studien belegen eine saisonale Zunahme des Gesamt-IgE bei Pollenallergikern (Beeh, Beier & Buhl, 2004). Der Einfluss temporärer individueller Schwankungen auf die Effektivität der Anti-IgE-Therapie, bei starrem Dosierungsschema, ist bisher wenig erforscht. Effektivitätseinbußen sind bei der Mehrzahl der Patienten nicht zu erwarten, in Einzelfällen könnten sich IgE-Schwankungen jedoch gravierend auswirken. Dies belegt eine Studie in der bei fünf von 17 Patienten im Verlauf der Therapie eine Dosisanpassung erforderlich gewesen wäre. Zwei Patienten lagen aufgrund ihrer IgE-

Schwankungen gänzlich außerhalb des Therapieschemas (Beeh et al., 2004). Die Bestimmung des Gesamt-IgE birgt Schwierigkeiten, da durch Interaktion mit dem Therapieantikörper Messwerte verfälscht werden können (Hamilton, 2006; Strohner et al., 2012). Die Interpretation der Messwerte im Sinne eines Therapiemonitorings sollte in weiteren Studien evaluiert werden.

Für viele Autoren ist das freie IgE ein wegweisender Bioindikator für die Therapieeffektivität von Omalizumab. Bei Respondern sinkt das freie IgE innerhalb von drei Tagen um 96 % bzw. 98 % in einen therapeutischen Bereich von < 50 ng/ml (Hamilton et al., 2005; Lin et al., 2004; Slavin et al., 2009). Im PK/PD Modell korreliert die Reduktion des freien IgE, nach einer pathophysiologisch bedingten Verzögerung, bei Respondern mit der klinischen Verbesserung. Das Verhältnis zwischen freiem IgE und klinischen Veränderungen ist zeit- und konzentrationsabhängig (Slavin et al., 2009). Ein Bezug zwischen freiem IgE und klinischer Symptomatik wurde auch bei Pollenallergikern nachgewiesen (Casale et al., 2001). Auch bei Non-Respondern kommt es zu einer Reduktion des freien IgE um 98 %. Für den Hersteller besteht daher kein Nutzen im Monitoring des freien IgE (Novartis Pharma GmbH, 2008; Slavin et al., 2009). Andere Arbeitsgruppen konnten die Korrelation zwischen freiem IgE und klinischen Parametern nicht bestätigen. Sowohl Non-Responder als auch Responder verzeichneten gleichermaßen einen Abfall des freien IgE (Korn et al., 2012a). Dennoch befürworten einige Autoren das Monitoring von freiem IgE (Hamilton et al., 2005). Die Bestimmung des freien IgE ermöglicht die Kontrolle einer adäquaten Senkung des freien IgE in einen therapeutisch wirksamen Bereich. Eine Unterdosierung bei Non-Respondern kann so von einem nicht-IgE-abhängigem Asthma-Subtyp abgegrenzt werden (Hamilton et al., 2005). Wie in unserer Studie gezeigt wurde, profitieren Responder ebenfalls, da anhand des freien IgE eine Dosisanpassung und Abschätzung der Therapieeffektivität möglich ist. Als direkte Konsequenz auf hohes freies IgE kann mit einer Erhöhung der Dosis bzw. Applikationsfrequenz reagiert werden, ebenso wie eine Dosisreduktion möglich wäre (Hamilton et al., 2012).

Die Bedeutung des freien IgE als Langzeitparameter ist nur wenig erforscht und sollte daher in weiteren Studien geklärt werden. Omalizumab bewies bei nicht-atopischem Asthma eine gute, im Vergleich zu Atopikern sogar bessere Effektivität. Das lässt auf unbekannte Wirkungsweisen von Omalizumab bzw. Pathomechanismen schließen (Toyoshima et al., 2012).

Die Ergebnisse des ADVIA Centaur® Gesamt-IgE-Tests in Verbindung mit klinischen Veränderungen ermöglichten in vorliegender Studie eine Beurteilung der Therapieeffektivität und Verlaufsbeobachtung von Omalizumab. Basierend auf diesen Informationen konnten Entscheidungen zur Dosisanpassung und Therapieoptimierung getroffen werden. Unsere Studie legt den Einsatz des ADVIA Centaur® Gesamt-IgE-Tests als mögliches einfaches Instrument im Routine-Monitoring von Omalizumab nahe. Weitere Studien werden benötigt, um die Ergebnisse in einem größeren Patientenkollektiv zu validieren und die genauen Angriffsstellen des ADVIA Centaur® zu evaluieren. Der Assay sollte im Routine-Monitoring erprobt und an weiteren Verfahren zur Bestimmung von freiem IgE geprüft werden. Richtlinien für die optimale Einstellung des Medikaments sind erforderlich.

Neben Gesamt-IgE und freiem IgE steigt die Bedeutung des Asthma-induzierenden spezifischen IgE (sIgE) als Kriterium der Therapieeffektivität. Häufig haben Non-Responder niedrige IgE-Spiegel im Vergleich zu Respondern (Slavin et al., 2009). Einige Arbeitsgruppen konnten eine eingeschränkte Effektivität von Omalizumab bei niedrigem Gesamt-IgE beobachten (Hamilton et al., 2005). Vermutlich hängt die Anti-IgE-Wirkung vom Anteil des sIgE am Gesamt-IgE ab (Johansson et al., 2009). Studien belegen, dass bei Patienten mit basal niedrigem IgE der Anteil des sIgE bis zu 50 – 70 % betragen kann. Bei Reduktion des freien IgE unter 10 kU/l reicht die hohe sIgE-Fraktion aus, um bei 25 % der sensibilisierten Patienten eine klinisch relevante Reaktion auszulösen (Johansson et al., 2006). In einer Studie war die Anti-IgE-Therapie bei einer Fraktion < 1 % erfolgreich, bei Fraktionen über 3 – 4 % wenig effektiv (Johansson et al., 2009). Ähnliche Ergebnisse schildern Eckman et al., die bei Katzenallergikern mit einer sIgE-Fraktion < 3 % eine höhere Reduktion der basophilen Histaminfreisetzung beobachteten als bei größeren Fraktionen (Eckman et al., 2010). Je höher der relative Anteil des sIgE am Gesamt-IgE, desto stärker besteht vermutlich eine Empfänglichkeit für eine allergische Inflammation (Nopp et al., 2006).

Einige Arbeitsgruppen konnten dagegen den prädiktiven Wert des sIgE für die Therapieeffektivität von Omalizumab nicht bestätigen (Probst et al., 2011; Wahn et al., 2009). Bei saisonalen Pollenallergikern korreliert die Symptomschwere mit dem basalen sIgE, aber nicht mit der Gesamt-IgE-Konzentration (Rolinck-Werninghaus et al., 2008). Des Weiteren besteht eine Korrelation zwischen basophiler Allergen-Sensitivität und dem relativen IgE-Anteil (Nopp et al., 2006). Die Erhöhung der Dosis

in Abhängigkeit von der sIgE-Fraktion erbrachte sehr gute Therapieerfolge bei Patienten mit niedrigem Gesamt-IgE (Ankerst et al., 2010). Aufgrund der schwer vergleichbaren multiplen Sensibilisierung unserer Patienten wurde die sIgE-Fraktion in unserer Studie nicht berücksichtigt. Eine hohe sIgE-Fraktion könnte eine mögliche Ursache für die verzögerte Therapieansprache von zweien unserer Patienten sein.

In der Anti-IgE-Therapie erwachsener Asthmatiker scheint der Atemwegswiderstand ein geeigneter Parameter zum objektiven Therapiemonitoring darzustellen. Responder wiesen einen signifikanten Abfall der Atemwegswiderstände mit korrespondierenden klinischen Veränderungen auf (Probst et al., 2011). Andere Arbeitsgruppen bestätigen diesen Trend (Noga et al., 2008). In vorliegender Studie konnten statistisch signifikante Veränderungen der Atemwegswiderstände nicht belegt werden. Dagegen wiesen FEV<sub>1</sub> und PEF deutliche Verbesserungen auf. Die Veränderungen des Raw im Kindesalter unter Omalizumab sind in der Literatur nicht ausreichend erfasst. Zum FEV<sub>1</sub> liegen, wie zuvor beschrieben, heterogene Daten vor. Omalizumab beeinflusst die Obstruktion der frühen und späten Asthmareaktion (Fahy et al., 1997). In großen Studien ist dies durch Veränderungen der Lungenfunktionsparameter, wie PEF; FEV<sub>1</sub> und Raw, nachweisbar. Beim einzelnen Individuum, besonders im Kindesalter, können individuelle Veränderungen der Lungenfunktion sehr viel kleiner ausfallen (Noga et al., 2003). Hinzu kommt, dass aufgrund des größeren Anteils kleinerer Bronchien am Bronchialbaum bei Kindern mit der Resistance weniger Bronchusgenerationen erfasst werden (Lindemann & Leupold, 2003). Daher sind diese Parameter im Kindes- und Jugendalter zum Therapiemonitoring nur bedingt geeignet.

Die Anzahl peripherer eosinophiler Granulozyten als Marker einer positiven Therapieansprache wird in der Literatur diskutiert. Es besteht eine Assoziation zwischen dem Abfall des freien IgE und der Reduktion eosinophiler Granulozyten. Die Korrelation der Eosinophilen mit klinischen Parametern wurde vermutet, blieb jedoch statistisch unbewiesen (Massanari et al., 2010). Analog fanden sich bei Patienten mit Omalizumab-Therapie erhöhte eosinophile Apoptose-Marker sowie eine Reduzierung des Stimulationsfaktors GM-CSF (Granulocyte Macrophage Colony-Stimulating Factor) und der IL-2<sup>+</sup>/IL-13<sup>+</sup>-Lymphozyten (Noga et al., 2006). Sowohl für Responder als auch Non-Responder wurde ohne statistisch relevanten Unterschied ein Abfall der eosinophilen Granulozyten belegt. Daher scheint dieser Parameter zur Evaluierung akuter klinischer Veränderungen ungeeignet. Der langfristige Einfluss von Eosinophilen

auf das Remodeling wird vermutet (Probst et al., 2011). Ein möglicher Einsatz des Parameters im Langzeitmonitoring sollte geprüft werden.

Neue Hoffnungsträger des Therapiemonitorings sind basophile Granulozyten. Die Durchflusszytometrie aktivierter CD63<sup>+</sup> basophiler Granulozyten erlaubt Rückschlüsse auf die basophile Sensibilisierung (CD-sens). Omalizumab führt zu einem deutlichen Rückgang der basophilen Sensitivität. Bei guter Korrelation zu klinischen Parametern wie der relativen IgE-Fraktion und dem Prick-Test besteht in der basophilen Sensitivität ein potentieller Parameter zum Therapiemonitoring (Nopp et al., 2006). In der spezifischen Therapie von Nussallergikern wurde von ersten Erfolgen beim Monitoring von CD203c berichtet (Gernez et al., 2011). Omalizumab führt zu einer Reduktion der Histamin-Degranulation um 96 %. Bei nur schwacher Korrelation zu klinischen Veränderungen ( $r = 0,5$ ), fanden sich für maximale Histamin-Freisetzung und Pricktest ( $r = 0,84$ ) sowie zelluläre Sensitivität und Raw gute Korrelationen ( $r = 0,79$ ) (Noga et al., 2008). Die Bedeutung basophiler Granulozyten besteht vor allem in der Erfassung der akuten allergischen Reaktion, da sie früher als Mastzellen mit einer Reduktion der FcεRI-Rezeptoren auf Omalizumab reagieren (Eckman et al., 2010). Die zelluläre Empfindlichkeit basophiler Granulozyten ist abhängig von der Rezeptordichte. Nach Reduktion des freien IgE drei Tage nach Therapiebeginn folgt zehn Tage später die Abnahme der FcεRI-Konzentration auf Basophilen (Eckman et al., 2010). Die Rezeptordichte neugebildeter basophiler Granulozyten wird vermutlich vom freien IgE-Spiegel beeinflusst (MacGlashan et al., 1997). Als natürlicher Biosensor des freien IgE könnte die Rezeptordichte als Kontrollparameter dienen (Zaidi, Saini & MacGlashan, 2010). Andere Arbeitsgruppen bestätigten den Zusammenhang des freien IgE und der Ergebnisse basophiler Assays (Hamilton et al., 2012).

In Zukunft könnte die Syk-Konzentration in Basophilen Rückschlüsse auf die klinische Effektivität ermöglichen (Saini & MacGlashan, 2012). Die Syk-Kinase steigt unter Therapie mit Omalizumab an und führt zu einer vermehrten Ausschüttung von Histamin-Mediatoren aus Basophilen. Dies entspricht vermutlich einem Gegenregulationsmechanismus infolge der Downregulation von Fc-Rezeptoren. Anscheinend überwiegt die suppressive Wirkung von Omalizumab gegenüber der Syk-Kinase bei den meisten Patienten (Zaidi et al., 2010). Die Beeinflussung der basophilen Reaktivität nach langfristiger Anti-IgE-Therapie befähigt den basophilen Granulozyten als Parameter des frühen und späten Therapiemonitorings (Nopp et al., 2010).

## 5.5 Ausblick

Therapeutische Antikörper (TA) haben in den letzten Jahrzehnten die medizinischen Behandlungsmöglichkeiten revolutioniert. In der Therapie von Krebs und Autoimmunerkrankungen konnten sie sich erfolgreich etablieren. Monoklonale Antikörper bilden den „Wachstumsmotor der medizinischen Biotechnologie“ (Boston Consulting Group, 2012). Im Hinblick auf ihre zunehmende Bedeutung in der Medizin ist es sinnvoll, adäquate Verfahren zum Therapiemonitoring zu entwickeln (Strohner et al., 2008). Die Kosten einer Asthmatherapie in der Europäischen Union liegen insgesamt bei 17,7 Milliarden Euro pro Jahr, mit einschließlich 9,8 Milliarden Produktionsverlust durch Arbeitsfehltag und Medikamentenkosten von 3,6 Milliarden (Loddenkemper et al., 2004). Schweres Asthma bedingt den größten Kostenanteil (Boston Consulting Group, 2009). Die Kosten einer Omalizumab-Therapie in Deutschland belaufen sich in einem Jahr zwischen 6000 und 50 000 Euro pro Patient (G-BA, 2010). Demgegenüber stehen Einsparungen durch Therapieerfolge, wie die Reduktion der Ausgaben für Basismedikamente (-36 %), Hospitalisierung (-97,30 %), Notfallbehandlungen (-97,50 %) und Exazerbationen (-84 %) (Menzella et al., 2012). In vielen Studien wurde die Kosten-Nutzen-Analyse von Omalizumab belegt (Dewilde et al., 2006; Jones et al., 2009; Menzella et al., 2012; van Nooten et al., 2013). Die englische Gesundheitsbehörde NICE bewertet das Kosten-Nutzenverhältnis der Omalizumab-Therapie für das Alter von sechs bis elf Jahren dagegen negativ (Burch et al., 2012). Zur rentablen Nutzung von Ressourcen ist aus ökonomischer Sichtweise die Entwicklung eines adäquaten Therapiemonitorings zur Optimierung der Therapie dringend nötig, um langfristig Therapieerfolge in allen Altersgruppen zu gewährleisten. Eine sorgfältige Dosierung reduziert die Kosten der teuren Antikörpertherapie und könnte eine Ausweitung des Indikationsbereiches ermöglichen (Strohner et al., 2008).

TA unterliegen in der Forschung einer stetigen Weiterentwicklung. So belegen aktuelle Studien eine Wirksamkeit von Antikörpern gegen das Zytokin IL-5 bzw. IL-13 in der Therapie des Asthma bronchiale (Corren et al., 2011, Haldar et al., 2009, Stock et al., 2011). In der Zukunft verspricht die Entwicklung von Immunkonjugaten und Antikörperanaloga eine gezielte und nebenwirkungsarme Therapie. Immunkonjugate kombinieren die Zielgenauigkeit therapeutischer Antikörper mit einem niedermolekularen Wirkstoff-Protein. Durch die selektive Bindung des Antikörpers entfaltet sich die Wirkung nur am Zielort. Bei der Klasse der Antikörperanaloga handelt es sich

um einzelsträngige DNA/RNA-Oligonukleotide, auch als Aptamere bezeichnet, die hochspezifisch an Molekülstrukturen binden und diese beeinflussen können (Colas, 2008; Strohner et al., 2008). Rezeptoren, die für die Aktivierung von Zytokinen in der Pathogenese von Asthma bedeutend sind, können mittels „Anti-Sense-Technik“ beeinflusst werden. Dabei wird die Translation der mRNA modifiziert (Gauvreau et al., 2008). Der Omalizumab ähnliche Antikörper XmAb7195 verhindert neben der Sequestration von freiem IgE auch die Aktivierung und Differenzierung von IgE<sup>+</sup>B-Zellen zu Plasmazellen durch zusätzliche Blockierung des DcγRIIb-Rezeptors (Chu et al., 2012). Eine Suppression der IgE<sup>+</sup>B-Zellaktivierung wurde auch durch eine Anti-IgE-Gentherapie erzielt (Ota et al., 2009). Andere Studiengruppen entwickelten Antikörper, die eine gezielte Apoptose in transmembran gebundenen IgE<sup>+</sup>B-Zellen induzieren (Brightbill et al., 2010). Diese und andere Entwicklungen führen zu einem stetigen Fortschritt in der Asthmatherapie.

## **5.6 Fazit**

Die Probandenzahl unserer Studie lässt keine Verallgemeinerung der Ergebnisse zu. Dennoch kann eine deutliche Effektivität der Anti-IgE-Therapie konstatiert werden. In unserem Patientenkollektiv bewies sich Omalizumab als geeignetes Medikament in der Zusatztherapie des schweren persistierenden allergischen Asthmas. Durch einen raschen Wirkungseintritt nach drei bis sechs Monaten konnten asthmabedingte Symptome, Exazerbationen und stationäre Aufenthalte zuverlässig reduziert werden. Eine zusätzliche Wirkung auf andere Komorbiditäten, insbesondere der allergischen Rhinokonjunktivitis beeinflusste den Krankheitsverlauf positiv. Omalizumab induzierte eine Steigerung der Lebensqualität und Leistungsfähigkeit durch Zunahme der Aktivität im Alltag und einer Reduktion der Schulfehltage. Durch Zusatztherapie mit Omalizumab wurde eine Reduktion der Basismedikation wie z.B. der inhalativen Steroide sowie systemischer Steroide möglich, was zu einer Zunahme der Compliance und einer Reduktion unerwünschter Nebenwirkungen beitrug. Sowohl bei hohen basalen IgE-Spiegeln als auch jungem Alter profitierten unsere Patienten von einer deutlich besseren Asthmakontrolle. Bei gutem Sicherheitsprofil und einfacher Applikation ist das Medikament somit als optimale Zusatztherapie des schweren Asthmas im Kindes- und Jugendalter geeignet. Die Auswirkungen körperlicher Einschränkung, durch schweres Asthma, in psychischer, körperlicher und sozialer Hinsicht, können in dieser Altersgruppe oft besonders ausgeprägt sein. Omalizumab



ermöglicht Patienten mit schwerem Asthma ein weitgehend normalisiertes Leben.

Der in der Literatur beschriebene Anstieg des Gesamt-IgE während einer Anti-IgE-Therapie konnte nicht bestätigt werden. Als entscheidendes Ergebnis unserer Studie wurde eine signifikante Reduktion des Gesamt-IgE sechs Monate nach Therapiebeginn durch den ADVIA Centaur® Gesamt-IgE-Test ermittelt. Der Abfall des Gesamt-IgE ging mit einer Symptomverbesserung der Patienten einher. Die Analyse des *recovery*ELISA® ergab eine Reduktion des freien IgE. Anscheinend konkurriert einer der beiden Antikörper des ADVIA Centaur® Gesamt-IgE-Test mit Omalizumab um dasselbe Bindungssepitop und ändert die Funktion des Assays, wobei nicht das Gesamt-IgE, sondern freies IgE gemessen wird, was die sinkenden IgE-Spiegel möglicherweise erklärt. Diese These wird durch eine hohe Korrelation der Ergebnisse des ADVIA Centaur® Gesamt-IgE-Tests und des freien IgE Tests des *recovery*ELISA® bekräftigt. Anhand der Ergebnisse des ADVIA Centaur® Gesamt-IgE-Tests und der klinischen Symptomatik kann während der Anti-IgE-Therapie eine Verlaufsbeobachtung durchgeführt und die Effektivität der Therapie abgeschätzt werden. Bei zwei Patienten konnte nach Erreichen von normwertigen IgE-Spiegeln und stabiler Klinik, die Omalizumab-Dosis reduziert werden, ohne dass die Therapieeffektivität beeinträchtigt wurde. Sechs weitere Patienten zeigten nach Reduktion ähnliche Ergebnisse.

Adäquate Parameter im Therapiemonitoring von Omalizumab existieren bislang nicht. Die Dosierung, basierend auf basalem IgE und Gewicht, scheint bei langfristiger Therapie zu einfach und der heutigen Medizin nicht angemessen. Zur Beurteilung der klinischen Effektivität stehen klinische Parameter wie Exazerbationsrate, Asthmakontrolle, Symptom-Score und GETE-Graduierung an erster Stelle. Veränderungen der Lungenfunktionswerte, können im Kindes- und Jugendalter gering ausfallen und sind daher nur bedingt geeignet. Zur Einstellung einer optimalen Dosierung werden zusätzliche Parameter benötigt. Die Bestimmung des freien IgE durch den *recovery*ELISA® bzw. möglicherweise durch den ADVIA Centaur® lässt Rückschlüsse auf eine adäquate Senkung des freien IgE in einen therapeutisch effektiven Bereich zu. Bei Non-Respondern ermöglicht dies eine Abgrenzung zu anderen Subgruppen. In der Therapie von Respondern kann, anhand des freien IgE Dosisanpassung und Therapieeffektivität abgeschätzt werden. Dem Gesamt-IgE wird eine Rolle im Langzeitmonitoring zugesprochen. Weitere Parameter wie spezifisches IgE, basophile Sensibilität und Subgruppenanalyse werden in Zukunft an Bedeutung zunehmen.

## 6. Zusammenfassung

Der monoklonale humanisierte Anti-IgE-Antikörper Omalizumab wird erfolgreich als Zusatztherapie zur verbesserten Asthmakontrolle bei Kindern ab sechs Jahren mit einem schweren persistierenden allergischen Asthma bronchiale eingesetzt. Ziel der vorliegenden Studie war es, die Effektivität der Anti-IgE-Therapie zu überprüfen und Möglichkeiten eines bis dato nicht vorhandenen Therapiemonitorings aufzuzeigen.

In der prospektiven therapeutischen Längsschnittstudie erhielten 13 Patienten im Alter von 8 bis 17 Jahren ( $12,3 \pm 2,5$  Jahre) mit schwerem persistierenden allergischen Asthma eine Add-on Therapie mit Omalizumab. Folgende Parameter wurden untersucht: Gesamtbeurteilung durch den Arzt, Exazerbationsrate, Lebensqualität, Leistungsfähigkeit, Komorbiditäten, Asthmakontrolle sowie die Lungenfunktionsparameter (PEF, FEV<sub>1</sub>, Atemwegswiderstand). Im Abstand von 3 - 6 Monaten wurde vor jeder Omalizumab-Injektion das Gesamt-IgE im Serum mittels des ADVIA Centaur® IgE-Tests und das freie IgE mit dem *recovery*ELISA® bestimmt.

Bei einer mittleren Therapiedauer von 49 Monaten (7 - 91 Monate) zeigte Omalizumab eine sehr gute Verträglichkeit und Effektivität mit Reduktion der Exazerbationsrate ( $p = 0,003$ ), signifikanter Verbesserung des Asthmakontrolltests ( $p = 0,001$ ), der Lebensqualität, der Komorbiditäten und des PEF ( $5,59 \text{ l/s} \pm 1,3$ ;  $p = 0,036$ ) bzw. FEV<sub>1</sub> ( $2,5 \text{ l} \pm 0,7$ ;  $p = 0,028$ ). Die Dosis inhalativer und systemischer Steroide konnte reduziert bzw. abgesetzt werden. Nach Therapiebeginn war eine signifikante Reduktion des Gesamt-IgE von 1413,2 IU/ml auf 480,9 IU/ml ( $p = 0,003$ ) nach sechs bzw. des freien IgE von 570 IU/ml auf 24,3 IU/ml ( $p = 0,018$ ) nach drei Monaten nachweisbar. Bei acht Patienten konnte die Omalizumab-Dosis erfolgreich reduziert werden.

Die Daten bestätigen eine sehr gute Therapieeffektivität von Omalizumab bei Kindern- und Jugendlichen mit schwerem persistierenden allergischen Asthma. Die Therapie konnte erfolgreich auf Patienten mit hohen basalen IgE-Spiegeln ausgeweitet werden. Der ADVIA Centaur® Gesamt-IgE-Test stellt, zusammen mit der klinischen Beurteilung, ein mögliches Instrument zum routinemäßigen Therapiemonitoring von Omalizumab dar, womit eine Verlaufsbeurteilung und Dosisanpassung möglich wird. Einer der beiden Antikörper des Assays scheint mit Omalizumab um dasselbe Bindungs epitop zu konkurrieren und damit nicht das Gesamt-IgE, sondern freies IgE zu messen. Die hohe Korrelation zum *recovery*ELISA® bestärkt diese Vermutung. Hinsichtlich der Validierung des freien und Gesamt-IgE sowie des ADVIA Centaur® im routinemäßigen Therapiemonitoring werden weitere Studien benötigt.

## 6.1 Summary

The monoclonal humanized anti-IgE-antibody Omalizumab has successfully been used as add-on therapy to improve asthma control in children from six years with severe persistent allergic asthma. The aim of the present study was to analyze the efficacy of anti-IgE therapy and to demonstrate a possible new therapy monitoring system.

Within the prospectively designed therapeutic longitudinal study 13 patients aged 8 to 17 ( $12,3 \pm 2,5$  years) with severe persistent allergic asthma received add-on therapy with Omalizumab. Therapeutic efficacy was evaluated by the following parameters: Overall assessment by a physician, exacerbation rate, quality of life, productivity, comorbidity, asthma control and lung function (PEF, FEV<sub>1</sub>, airway resistance). At intervals of 3 - 6 months, total IgE in serum was determined by the ADVIA Centaur<sup>®</sup> total-IgE-test and free IgE by the *recovery*ELISA<sup>®</sup> before each Omalizumab injection.

With a mean treatment duration of 49 months (7 - 91 months) Omalizumab was tolerated very well and showed good efficacy. Omalizumab induced a reduction of exacerbation rate ( $p=0,003$ ) and emergency visits, significant improvements in the asthma control test ( $p=0,001$ ), quality of life, comorbidities and PEF ( $5,59 \text{ l/s} \pm 1,3$ ,  $p=0,036$ ) respectively FEV<sub>1</sub> ( $2,5 \text{ l} \pm 0,7$ ,  $p=0,028$ ). The dose of inhalative and systemic corticosteroids could be reduced or completely withdrawn. Six months after starting therapy a significant reduction in total IgE from 1413,2 IU/ml to 480,9 IU/ml ( $p=0,003$ ) could be found as well as a significant reduction in free IgE from 570 IU/ml to 24,3 IU/ml ( $p=0,018$ ) after three months. Omalizumab dose was successfully reduced in eight patients.

The data confirms good efficacy of Omalizumab in children and adolescents with severe persistent allergic asthma. Therapy has successfully been extended to patients with high basal IgE level. ADVIA Centaur<sup>®</sup> total-IgE-test in addition to clinical evaluation is a possible instrument for therapy monitoring that enables therapy assessment and dose adaption on long term therapy. Probably, one of the two antibodies used in the assay competes with Omalizumab for the same binding epitope and rather measures free IgE than total IgE. The high correlation with the *recovery*ELISA<sup>®</sup> enforces this. Further studies are needed to validate the importance of free and total-IgE as well as the ADVIA Centaur<sup>®</sup> in routine monitoring of Omalizumab.

## 7. Abkürzungsverzeichnis

ACQ	Asthma Control Questionnaire
ACRC	The American Lung Association Asthma Clinical Research Centers
ACT	Asthmakontrolltest (Asthma Control Test)
Ak	Antikörper
AQLQ	Asthma Quality of Life Questionnaire
ASS	Acetylsalicylsäure
ATP	Adenosintriphosphat
ATS	American Thoracic Society
BMBF	Bundesministerium für Bildung und Forschung
BTPS	Body Temperature and Pressure Saturated
C-ACT	Childhood Asthma Control Test
CAP-RAST	Capacity-Radioallergosorbent-Test (Verfahren zur Messung allergenspezifischer IgE-Antikörper)
Cε1-4; Cεl	konstante Region 1 - 4; konstante Region der leichten Kette
CD	Cluster of Differentiation
CDR	Complementary Determining Region
CD-sens	CD-Sensitivität
DALY	Disease-Adjusted Life Years
DNA/RNA	Desoxyribonukleinsäure/Ribonukleinsäure
EGF	Endothelial Growth Factor
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
EMA	European Medicines Agency
Fab	fragment antigen binding
Fc	fragment crystallizable
FcεRI; FcεR II	hochaffiner IgE-Rezeptor; niedrigaffiner IgE-Rezeptor
FE <sub>NO</sub>	fraktioniertes exhalierendes Stickstoffmonoxid
FEV <sub>1</sub>	forciertes expiratorisches Volumen, Einsekundenkapazität

FEV <sub>1</sub> %	relative Einsekundenkapazität
FRC pleth	funktionale Residualkapazität im Plethysmograph
FVC	forcierte Vitalkapazität
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GETE	Global Evaluation of Treatment Effectiveness
GINA	Global Initiative for Asthma
GLP	Gute Laborpraxis
GM-CSF	Granulocyte Macrophage Colony-Stimulating Factor
ICS	inhalative Kortikosteroide
IEMA	Immuno Enzymetric Assay
IFN	Interferon
Ig(E; G; Y)	Immunglobulin E, G; Y
IL	Interleukin
INNOVATE	Investigation of Omalizumab in severe Asthma Treatment
ISAAC	International Study of Asthma and Allergies in Childhood
ITGV	intrathorakales Gasvolumen
IU	International Unit
IVC	inspiratorische Vitalkapazität
kD	Kilodalton
KiGGS	Kinder- und Jugendgesundheitssurvey
K <sub>m</sub>	Michaelis-Menten-Konstante
LABA	lang wirksames Beta-2-Sympathomimetikum
LTRA	Leukotrienrezeptorantagonist
mAb	monoklonaler Antikörper
MEF	maximal expiratorischer Fluss
MHC	Major Histocompatibility Complex
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence
NSAR	nichtsteroidale Antirheumatika

NVL	Nationale VersorgungsLeitlinie
O. D.	optische Dichte
PC 20	Provokationskonzentration 20
PEF	expiratorischer Spitzenfluss; Peak Flow
PK/PD	Pharmakokinetik/ Pharmakodynamik
PMP	paramagnetische Partikel
RABA	schnell wirksames Sympathomimetikum
Raw	Atemwegswiderstand, Resistance
rec	recovery (Wiederfindung)
rhuMAb-E 25	Omalizumab
RIO	<i>recovery</i> ELISA <sup>®</sup> IgE/Omalizumab Test-Kit
RLU	relative Lichteinheit (Relative Light Unit)
RV	Residualvolumen
SCORAD	SCOring of Atopic Dermatitis; klinischer Index für die Schweregradeinteilung der Neurodermitis
SD	Standardabweichung
sGaw	spezifische Leitfähigkeit
sIgE	spezifisches IgE
SIT	spezifische Immuntherapie
sRaw; SRtot	spezifischer (totaler) Atemwegswiderstand
TA	Therapieantikörper
TGF	Transforming Growth Factor
T <sub>H</sub> 1; T <sub>H</sub> 2	T-Helferzellen Typ 1, T-Helferzellen Typ 2
TLC	totale Lungenskapazität
TLR	Toll-like-Rezeptor
TZ	Therapiezeit
VH,	variable Region der schweren Kette (variable region heavy chain)
VL	variable Region der leichten Kette (variable region light chain)



**Tabellen:**

Tabelle 1: Differentialdiagnosen des Asthma bronchiale im Kindes- und Jugendalter in alphabetischer Reihenfolge.....	6
Tabelle 2: Grad der Asthmakontrolle bezogen auf eine der letzten vier Wochen....	8
Tabelle 3: Patientenkollektiv im Überblick: Diagnose, Geschlecht, Alter und CAP-RAST-Klassen.....	28
Tabelle 4: Charakterisierung des Patientenkollektivs: Gewicht, Gesamt-IgE, Exazerbationsrate und ICS-Dosis vor Beginn der Anti-IgE-Therapie.....	30
Tabelle 5: Demographische Daten, Gesamt-IgE, Dosierung und Therapielänge.....	43
Tabelle 6: Asthmaexazerbationen pro Jahr vor und während der Anti-IgE- Therapie .....	44
Tabelle 7: Veränderungen der Komorbiditäten unter Anti-IgE-Therapie.....	46
Tabelle 8: Anzahl der Patienten mit LABA-Bedarf im ersten Therapiejahr.....	48
Tabelle 9: ICS-Dosis ( $\mu\text{g}$ Beclomethason-Äquivalent) im Verlauf.....	49
Tabelle 10: Veränderungen des Gesamt-IgE im ersten Therapiejahr.....	52
Tabelle 11: Gesamt-IgE 24 bis 84 Monate nach Therapiebeginn.....	53
Tabelle 12: Median, Mittelwert und Signifikanz des Gesamt-IgE im Verlauf der Therapie.....	54
Tabelle 13: Veränderungen des Serum-IgE; PEF; FEV <sub>1</sub> bei Patienten mit Auslassversuch nach vier- bis fünfjähriger Anti-IgE-Therapie.....	59
Tabelle 14: Klinische Veränderungen nach ungeplantem Absetzen von Omalizumab nach 12, 17 und 50 Therapiemonaten.....	59
Tabelle 15: Übersichtstabelle: klinische Parameter im Verlauf der Therapie.....	60
Tabelle 16: Durchschnittliche Anzahl der Schulfehltag pro Person im Vergleich....	65
Tabelle 17: Exazerbationsrate und Veränderung des FEV <sub>1</sub> unter Omalizumab.....	70
Tabelle 18: Gegenüberstellung der Daten (IU/ml) des ADVIA Centaur® Gesamt- IgE-Tests Gießen und des ADVIA Centaur™ Chemilumineszenz Systems Berlin.....	117
Tabelle 19: Gegenüberstellung der Messwerte des <i>recovery</i> ELISA® und ADVIA Centaur® Gesamt-IgE-Tests aus einer Serumprobe in absteigender chronologischen Reihenfolge.....	120



## 9. Literaturverzeichnis

Acharya M, Borland G, Edkins AL, MacLellan LM, Matheson J, Ozanne BW, Cushley W. CD23/FcεRII: molecular multi-tasking. *Clin Exp Immunol* 2010; 162(1): 12–23

ACRC (The American Lung Association Asthma Clinical Research Centers). Clinical trial of low-dose theophylline and montelukast in patients with poorly controlled asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175(3): 235–242

Adelroth E, Rak S, Haahtela T, Aasand G, Rosenhall L, Zetterstrom O, Byrne A, Champain K, Thirlwell J, Cioppa GD, Sandström T. Recombinant humanized mAb-E25, an anti-IgE mAb, in birch pollen-induced seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106(2): 253–259

Akbari O, Stock P, DeKruyff RH, Umetsu DT. Role of regulatory T cells in allergy and asthma. *Curr Opin Immunol* 2003; 15(6): 627–633

American Thoracic Society. Proceedings of the ATS workshop on refractory asthma: current understanding, recommendations, and unanswered questions. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162(6): 2341–2351

Angerbauer K. Methoden- und Gerätevergleich zur Bestimmung der Allergieparameter Total-IgE, Tryptase und Eosinophil Cationic Protein. Diplomarbeit. Akademie für Biomedizinische Analytik Linz 2010; 1–76

Ankerst J, Nopp A, Johansson SG, Adédoyin J, Oman H. Xolair is effective in allergies with a low serum IgE level. *Int Arch Allergy Immunol* 2010; 152(1): 71–74

Asai N, Ohkuni Y, Komatsu A, Matsunuma R, Nakashima K, Kaneko N. Severe persistent asthma responsive to off-label use of omalizumab despite high and low levels of total serum IgE. *J Bras Pneumol* 2011; 37(4): 567–570

Asher MI, Montefort S, Björkstén B, Lai CK, Strachan DP, Weiland SK, Williams H, ISAAC Phase Three Study Group. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet* 2006; 368(9537): 733–743

Ayres JG, Higgins B, Chilvers ER, Ayre G, Blogg M, Fox H. Efficacy and tolerability of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in patients with poorly controlled (moderate-to-severe) allergic asthma. *Allergy* 2004; 59(7): 701–708

Bacharier LB, Strunk RC, Mauger D, White D, Lemanske RF Jr, Sorkness CA. Classifying asthma severity in children: mismatch between symptoms, medication use, and lung function. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170(4): 426–432

Badiu I, Papurello M, Varenni D, Raie A, Bussolino C, Mietta S, Nebiolo F, Masoero M, Rolla G, Bucca C. Effect of skipping one dose during omalizumab therapy. *Allergy* 2011; 66(Suppl. 94): 670

Barbato A, Turato G, Baraldo S, Bazzan E, Calabrese F, Panizzolo C, Zanin ME, Zuin R, Maestrelli P, Fabbri LM, Saetta M. Epithelial damage and angiogenesis in the airways of children with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174(9): 975–981

Bardelas J, Figliomeni M, Kianifard F, Meng X. A 26-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study to evaluate the effect of omalizumab on asthma control in patients with persistent allergic asthma. *J Asthma* 2012; 49(2): 144–152

Barnes NC, Marone G, Di Maria GU, Visser S, Utama I, Payne SL. A comparison of fluticasone propionate, 1 mg daily, with beclomethasone dipropionate, 2 mg daily, in the treatment of severe asthma. International Study Group. *Eur Respir J* 1993; 6(6): 877–885

Beeh KM, Beier J, Buhl R. Seasonal variations of serum-IgE and potential impact on dose-calculation of omalizumab (rhuMab-E25, anti-IgE). *Pneumologie* 2004; 58(8): 546–551

Bel EH, Sousa A, Fleming L, Bush A, Chung KF, Versnel J, Wagener AH, Wagers SS, Sterk PJ, Compton CH. Unbiased Biomarkers for the Prediction of Respiratory Disease Outcome (U-BIOPRED) Consortium, Consensus Generation. Diagnosis and definition of severe refractory asthma: an international consensus statement from the Innovative Medicine Initiative. *Thorax* 2011; 66(10): 910–917

Belliveau PP. Omalizumab: a monoclonal anti-IgE antibody. *MedGenMed* 2005; 7(1): 27

Belloni B, Ziai M, Lim A, Lemercier B, Sbornik M, Weidinger S, Andres C, Schnopp C, Ring J, Hein R, Ollert M, Mempel M. Low-dose anti-IgE therapy in patients with atopic eczema with high serum IgE levels. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120(5): 1223–1225

Berger W, Gupta N, McAlary M, Fowler-Taylor A. Evaluation of long-term safety of the anti-IgE antibody, omalizumab, in children with allergic asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003; 91(2): 182–188

Bieber T, de la Salle H, Wollenberg A, Hakimi J, Chizzonite R, Ring J, Hanau D, de la Salle C. Human epidermal Langerhans cells express the high affinity receptor for immunoglobulin E (Fc epsilon RI). *J Exp Med* 1992; 175(5): 1285–1290

Borish L, Chipps B, Deniz Y, Gujrathi S, Zheng B, Dolan CM, TENOR Study Group. Total serum IgE levels in a large cohort of patients with severe or difficult-to-treat asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005; 95(3): 247–253

Borthakur S, Hibbert RG, Pang MO, Yahya N, Bax HJ, Kao MW, Cooper AM, Beavil AJ, Sutton BJ, Gould HJ, McDonnell JM. Mapping of the CD23 binding site on IgE and allosteric control of the IgE-Fc epsilon RI interaction. *J Biol Chem* 2012; 287(37): 31457–31461

Bortz J, Schuster C. Tests zur Überprüfung der Unterschiedshypothesen; Versuchspläne mit Messwiederholung. In: *Statistik für Human- und Sozialwissenschaftler*. 7. Auflage.

Berlin, Heidelberg, New York, Springer 2010

Boston Consulting Group. Michl D, Heinemann A. Medizinische Biotechnologie in Deutschland 2009. Wirtschaftsdaten von Biopharmazeutika und Therapiefortschritt durch Antikörper. München, Boston Consulting Group GmbH 2009; 35

Boston Consulting Group. von Holleben M, Pani M, Heinemann A. Medizinische Biotechnologie in Deutschland 2011. Biopharmazeutika: Wirtschaftsdaten und Nutzen der personalisierten Medizin. München, Boston Consulting Group GmbH 2011; 44

Boston Consulting Group. Heinemann A, Hildinger M, Bädeker M. Medizinische Biotechnologie in Deutschland 2012. Biopharmazeutika: Wirtschaftsdaten und neue Anwendungsgebiete zum Nutzen für die Patienten. München, Boston Consulting Group GmbH 2012; 19-31

Bousquet J, Wenzel S, Holgate S, Lumry W, Freeman P, Fox, H. Predicting response to omalizumab, an anti-IgE antibody, in patients with allergic asthma. *Chest* 2004; 125(4): 1378–1386

Bousquet J, Cabrera P, Berkman N, Buhl R, Holgate S, Wenzel S, Fox H, Hedgecock S, Blogg M, Cioppa GD. The effect of treatment with omalizumab, an anti-IgE antibody, on asthma exacerbations and emergency medical visits in patients with severe persistent asthma. *Allergy* 2005; 60(3): 302–308

Bousquet J, Rabe K, Humbert M, Chung KF, Berger W, Fox H, Ayre G, Chen H, Thomas K, Blogg M, Holgate S. Predicting and evaluating response to omalizumab in patients with severe allergic asthma. *Respir Med* 2007; 101(7): 1483–1492

Bousquet J, Mantzouranis E, Cruz AA, Ait-Khaled N, Baena-Cagnani CE, Bleecker ER, Brightling CE, Burney P, Bush A, Busse WW, Casale TB, Chan-Yeung M, Chen R, Chowdhury B, Chung KF, Dahl R, Drazen JM, Fabbri LM, Holgate ST, Kauffmann F, Haahtela T, Khaltayev N, Kiley JP, Masjedi MR, Mohammad Y, O'Byrne P, Partridge MR, Rabe KF, Togias A, van Weel C, Wenzel S, Zhong N, Zuberbier T. Uniform definition of asthma severity, control, and exacerbations: document presented for the World Health Organization Consultation on Severe Asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126(5): 926–938

Bousquet J, Siergiejko Z, Swiebocka E, Humbert M, Rabe KF, Smith N, Leo J, Peckitt C, Maykut R, Peachey G. Persistency of response to omalizumab therapy in severe allergic (IgE-mediated) asthma. *Allergy* 2011; 66(5): 671–678

Braren I, Greunke K, Pilette C, Mempel M, Grunwald T, Bredehorst R, Ring J, Spillner E, Ollert M. Quantitation of serum IgE by using chimeras of human IgE receptor and avian immunoglobulin domains. *Anal Biochem* 2011; 412(2): 134–140

Brightbill HD, Jeet S, Lin Z, Yan D, Zhou M, Tan M, Nguyen A, Yeh S, Delarosa D, Leong SR, Wong T, Chen Y, Ultsch M, Luis E, Ramani SR, Jackman J, Gonzalez L, Dennis MS, Chuntharapai A, DeForge L, Meng YG, Xu M, Eigenbrot C, Lee WP, Refino CJ, Balazs M, Wu LC. Antibodies specific for a segment of human membrane IgE deplete IgE-producing B cells in humanized mice. *J Clin Invest* 2010; 120(6):

2218–2229

Broder MS, Chang EY, Ory C, Kamath T, Sapra S. Adherence and persistence with omalizumab and fluticasone/salmeterol within a managed care population. *Allergy Asthma Proc* 2009; 30(2): 148–157

Brodlie M, McKean MC, Moss S, Spencer DA. The oral corticosteroid-sparing effect of omalizumab in children with severe asthma. *Arch Dis Child* 2012; 97(7): 604–609

Brusselle G, Michils A, Louis R, Dupont L, Van de Maele B, Delobbe A, Pilette C, Lee CS, Gurdain S, Vancayzeele S, Lecomte P, Hermans C, MacDonald K, Song M, Abraham I. “Real-life” effectiveness of omalizumab in patients with severe persistent allergic asthma: The PERSIST study. *Respir Med* 2009; 103(11): 1633–1642

Buhl R, Solèr M, Matz J, Townley R, O’Brien J, Noga O, Champain K, Fox H, Thirlwell J, Della Cioppa G. Omalizumab provides long-term control in patients with moderate-to-severe allergic asthma. *Eur Respir J* 2002; 20(1): 73–78

Buhl R, Berdel D, Criée CP, Gillissen A, Kardos P, Kroegel C, Leupold W, Lindemann H, Magnussen H, Nowak D, Pfeiffer-Kascha D, Rabe K, Rolke M, Schultze-Werninghaus G, Sitter H, Ukena D, Vogelmeier C, Welte T, Wettengel R, Worth H. Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit Asthma. *Pneumologie* 2006; 60(3): 139–183

Burch J, Griffin S, McKenna C, Walker S, Paton J, Wright K, Woolacott N. Omalizumab for the treatment of severe persistent allergic asthma in children aged 6-11 years: a NICE single technology appraisal. *Pharmacoeconomics* 2012; 30(11): 991–1004

Busse W, Corren J, Lanier BQ, McAlary M, Fowler-Taylor A, Cioppa GD, van As A, Gupta N. Omalizumab, anti-IgE recombinant humanized monoclonal antibody, for the treatment of severe allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108(2): 184–190

Busse WW, Massanari M, Kianifard F, Geba GP. Effect of omalizumab on the need for rescue systemic corticosteroid treatment in patients with moderate-to-severe persistent IgE-mediated allergic asthma: a pooled analysis. *Curr Med Res Opin* 2007; 23(10): 2379–2386

Busse WW, Morgan WJ, Gergen PJ, Mitchell HE, Gern JE, Liu AH, Gruchalla RS, Kattan M, Teach SJ, Pongracic JA, Chmiel JF, Steinbach SF, Calatroni A, Togias A, Thompson KM, Szefer SJ, Sorkness CA. Randomized trial of omalizumab (anti-IgE) for asthma in inner-city children. *N Engl J Med* 2011; 364(11): 1005–1015

Busse W, Buhl R, Fernandez Vidaurre C, Blogg M, Zhu J, Eisner MD, Canvin J. Omalizumab and the risk of malignancy: results from a pooled analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129(4): 983–989

CareFusion Germany. Messprogramm Bodyplethysmographie. Bedienungsanleitung. Version 5.2. Höchberg, CareFusion Germany 234 GmbH; 1-60

Casale TB, Bernstein IL, Busse WW, LaForce CF, Tinkelman DG, Stoltz RR,

Dockhorn RJ, Reimann J, Su JQ, Fick RB Jr, Adelman DC. Use of an anti-IgE humanized monoclonal antibody in ragweed-induced allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100(1): 110–121

Casale TB, Condemi J, LaForce C, Nayak A, Rowe M, Watrous M, McAlary M, Fowler-Taylor A, Racine A, Gupta N, Fick R, Della Cioppa G, Omalizumab Seasonal Allergic Rhinitis Trial Group. Effect of omalizumab on symptoms of seasonal allergic rhinitis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 286(23): 2956–2967

Chan MA, Gigliotti NM, Rosenwasser LJ. Influence of omalizumab on genes involved in regulation of IgE synthesis. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127(2): AB232

Chen JB, Wu PC, Hung AF, Chu CY, Tsai TF, Yu HM, Chang HY, Chang TW. Unique epitopes on C epsilon mX in IgE-B cell receptors are potentially applicable for targeting IgE-committed B cells. *J Immunol* 2010; 184(4): 1748–1756

Chipps B, Buhl R, Beeh KM, Fox H, Thomas K, Reisner C. Improvement in quality of life with omalizumab in patients with severe allergic asthma. *Curr Med Res Opin* 2006; 22(11): 2201–2208

Chu SY, Horton HM, Pong E, Leung IW, Chen H, Nguyen DH, Bautista C, Muchhal US, Bennett MJ, Moore GL, Szymkowski DE, Desjarlais JR. Reduction of total IgE by targeted coengagement of IgE B-cell receptor and FcγRIIb with Fc-engineered antibody. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129(4): 1102–1115

Chularojanamontri L, Wimoolchart S, Tuchinda P, Kulthanan K, Kiewjoy N. Role of omalizumab in a patient with hyper-IgE syndrome and review dermatologic manifestations. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2009; 27(4): 233–236

Chung KF, Godard P, Adelroth E, Ayres J, Barnes N, Barnes P, Bel E, Burney P, Chaney P, Connett G, Corrigan C, de Blic J, Fabbri L, Holgate ST, Ind P, Joos G, Kerstjens H, Leuenberger P, Lofdahl CG, McKenzie S, Magnussen H, Postma D, Saetta M, Salmeron S, Sterk P. Difficult/therapy-resistant asthma: the need for an integrated approach to define clinical phenotypes, evaluate risk factors, understand pathophysiology and find novel therapies. ERS Task Force on Difficult/Therapy-Resistant Asthma. European Respiratory Society. *Eur Respir J* 1999; 13(5): 1198–1208

Colas, P. The eleven-year switch of peptide aptamers. *J Biol* 2008; 7(1): 2

Corren J, Casale T, Deniz Y, Ashby M. Omalizumab, a recombinant humanized anti-IgE antibody, reduces asthma-related emergency room visits and hospitalizations in patients with allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111(1): 87–90

Corren J, Casale TB, Lanier B, Buhl R, Holgate S, Jimenez P. Safety and tolerability of omalizumab. *Clin Exp Allergy* 2009; 39(6): 788–797

Corren J, Lemanske RF, Hanania NA, Korenblat PE, Parsey MV, Arron JR, Harris JM, Scheerens H, Wu LC, Su Z, Mosesova S, Eisner MD, Bohen SP, Matthews JG. Lebrikizumab treatment in adults with asthma. *N Engl J Med* 2011; 365(12):1088-1098

Criée CP, Berdel D, Heise D, Jörres RA, Kardos P, Köhler D, Leupold W, Magnussen H, Marek W, Merget R, Mitfessel H, Rasche K, Rolke M, Smith HJ, Sorichter S, Worth H. Empfehlungen der Deutschen Atemwegsliga und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin. Empfehlungen zur Ganzkörperplethysmographie (Bodyplethysmographie). München, Orlando, Dustri-Verlag Dr.-Karl Feistl 2009; 1-56 <http://www.atemwegsliga.de/lungenfunktion.html> (12.01.2014)

Cruz AA, Lima F, Sarinho E, Ayre G, Martin C, Fox H, Cooper PJ. Safety of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in allergic patients at risk of geohelminth infection. *Clin Exp Allergy* 2007; 37(2): 197–207

Dal Negro RW, Guerriero M, Micheletto C, Tognella S, Visconti M. Changes in total IgE plasma concentration measured at the third month during anti-IgE treatment predict future exacerbation rates in difficult-to-treat atopic asthma: a pilot study. *J Asthma* 2011; 48(5): 437–441

Depner, M. Genetische Determinanten von Asthma: Methodik und Anwendung. Dissertation. Univ. München 2009

Descotes J, Choquet-Kastylevsky G. Gell and Coombs's classification: is it still valid? *Toxicology* 2001; 158(1-2): 43–49

Djukanović R, Wilson SJ, Kraft M, Jarjour NN, Steel M, Chung KF, Bao W, Fowler-Taylor A, Matthews J, Busse WW, Holgate ST, Fahy JV. Effects of treatment with anti-immunoglobulin E antibody omalizumab on airway inflammation in allergic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170(6): 583–593

Domingo C, Pomares X, Casabon J, García A, Veigas C, Montón C. Decreasing dose protocol for omalizumab treatment in oral corticosteroid allergic asthma patients. *Eur Respir J* 2011; 38(Suppl. 55): 23

Dreskin SC, Goldsmith PK, Strober W, Zech LA, Gallin JI. Metabolism of immunoglobulin E in patients with markedly elevated serum immunoglobulin E levels. *J Clin Invest* 1987; 79(6): 1764–1772

Eckman JA, Sterba PM, Kelly D, Alexander V, Liu MC, Bochner BS, MacGlashan DW Jr, Saini SS. Effects of omalizumab on basophil and mast cell responses using an intranasal cat allergen challenge. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125(4): 889–895

Eisner MD, Zazzali JL, Miller MK, Bradley MS, Schatz M. Longitudinal changes in asthma control with omalizumab: 2-year interim data from the EXCELS Study. *J Asthma* 2012; 49(6): 642–648

EMA (European Medicines Agency), 2010a. Zusammenfassung des EPAR für die Öffentlichkeit. Xolair. [http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Summary\\_for\\_the\\_public/human/000606/WC500057293.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000606/WC500057293.pdf) (12.01.2014)

EMA (European Medicines Agency), 2010b. Anhang. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. [http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000606/WC500057298.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000606/WC500057298.pdf) (12.01.2014)

Fahy JV, Fleming HE, Wong HH, Liu JT, Su JQ, Reimann J, Fick RB Jr, Boushey HA. The effect of an anti-IgE monoclonal antibody on the early- and late-phase responses to allergen inhalation in asthmatic subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155(6): 1828–1834

Finn A, Gross G, van Bavel J, Lee T, Windom H, Everhard F, Fowler-Taylor A, Liu J, Gupta N. Omalizumab improves asthma-related quality of life in patients with severe allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111(2): 278–284

Franco A, Matheu V, Barrios Y, Iglesias J, Sanchez-Machin I. Follow up of anti-IgE therapy using peripheral blood CD4<sup>+</sup> adenosine triphosphate activity. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127(2): AB204

Galera C, Soohun N, Zankar N, Caimmi S, Gallen C, Demoly P. Severe anaphylaxis to bee venom immunotherapy: efficacy of pretreatment and concurrent treatment with omalizumab. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2009; 19(3): 225–229

Gauvreau GM, Boulet LP, Cockcroft DW, Baatjes A, Cote J, Deschesnes F, Davis B, Strinich T, Howie K, Duong M, Watson RM, Renzi PM, O'Byrne PM. Antisense therapy against CCR3 and the common beta chain attenuates allergen-induced eosinophilic responses. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177(9): 952-958

G-BA (Gemeinsamer Bundesausschuss), 2010. Zusammenfassende Dokumentation über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage IV. Therapiehinweis zu Omalizumab. [http://www.g-ba.de/downloads/40-268-1582/2010-11-11\\_AM.RL4\\_Omalizumab\\_ZD.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/40-268-1582/2010-11-11_AM.RL4_Omalizumab_ZD.pdf) (12.01.2014)

German Asthma Net e.V., 2012. Register Schweres Asthma. <http://www.german-asthma-net.de/register-schweres-asthma/> (12.01.2014)

Gernez Y, Tirouvanziam R, Yu G, Ghosn EE, Reshamwala N, Nguyen T, Tsai M, Galli SJ, Herzenberg LA, Herzenberg LA, Nadeau KC. Basophil CD203c levels are increased at baseline and can be used to monitor omalizumab treatment in subjects with nut allergy. *Int Arch Allergy Immunol* 2011; 154(4): 318–327

Gevaert P, Calus L, Van Zele T, Blomme K, De Ruyck N, Bauters W, Hellings P, Brusselle G, De Bacquer D, van Cauwenberge P, Bachert C. Omalizumab is effective in allergic and nonallergic patients with nasal polyps and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 131(1): 110–116

GINA (Global Initiative for Asthma), 2012. Global strategy for asthma management and prevention. Updated 2012. [http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA\\_Report\\_March13.pdf](http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA_Report_March13.pdf) (12.01.2014)

Gounni AS, Lamkhioued B, Delaporte E, Dubost A, Kinet JP, Capron A, Capron M. The high-affinity IgE receptor on eosinophils: from allergy to parasites or from parasites to allergy? *J Allergy Clin Immunol* 1994; 94(6 Pt 2): 1214–1216

Grimaldi-Bensouda L, Zureik M, Aubier M, Humbert M, Levy J, Benichou J, Molimard M, Abenhaim L, Pharmacoeconomics of Asthma and Xolair (PAX) Study Group.

Does omalizumab make a difference to the real-life treatment of asthma exacerbations? Results from a large cohort of patients with severe uncontrolled asthma. *Chest* 2013; 143(2): 398–405

Haak-Frendscho M, Ridgway J, Shields R, Robbins K, Gorman C, Jardieu P. Human IgE receptor alpha-chain IgG chimera blocks passive cutaneous anaphylaxis reaction in vivo. *J Immunol* 1993; 151(1): 351–358

Haldar P, Brightling CE, Hargadon B, Gupta S, Monteiro W, Sousa A, Marshall RP, Bradding P, Green RH, Wardlaw AJ, Pavord ID. Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2009; 360(10): 973–984

Hall JM, Cruser D, Podawiltz A, Mummert DI, Jones H, Mummert ME. Psychological stress and the cutaneous immune response: roles of the HPA axis and the sympathetic nervous system in atopic dermatitis and psoriasis. *Dermatol Res Pract* 2012: 403908

Hamilton RG. Science behind the discovery of IgE. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115(3): 648–652

Hamilton RG, Marcotte GV, Saini SS. Immunological methods for quantifying free and total serum IgE levels in allergy patients receiving omalizumab (Xolair) therapy. *J Immunol Methods* 2005; 303(1-2): 81–91

Hamilton RG. Accuracy of US Food and Drug Administration-cleared IgE antibody assays in the presence of anti-IgE (omalizumab). *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117(4): 759–766

Hamilton RG, Saini SS, MacGlashan D. Surface plasmon resonance analysis of free IgE in allergic patients receiving omalizumab (Xolair). *J Immunol Methods* 2012; 383(1-2): 54–59

Hanania NA, Wenzel S, Rosén K, Hsieh HJ, Mosesova S, Choy DF, Lal P, Arron JR, Harris JM, Busse W. Exploring the effects of omalizumab in allergic asthma: an analysis of biomarkers in the EXTRA study. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187(8): 804–811

Hanf G, Brachmann I, Kleine-Tebbe J, Seybold J, Kunkel G, Suttrop N, Noga O. Omalizumab decreased IgE-release and induced changes in cellular immunity in patients with allergic asthma. *Allergy* 2006; 61(9): 1141–1144

Hayashi N, Tsukamoto Y, Sallas WM, Lowe PJ. A mechanism-based binding model for the population pharmacokinetics and pharmacodynamics of omalizumab. *Br J Clin Pharmacol* 2007; 63(5): 548–561

Heil PM, Maurer D, Klein B, Hultsch T, Stingl G. Omalizumab therapy in atopic dermatitis: depletion of IgE does not improve the clinical course - a randomized, placebo-controlled and double blind pilot study. *J Dtsch Dermatol Ges* 2010; 8(12): 990–998

Hochhaus G, Brookman L, Fox H, Johnson C, Matthews J, Ren S, Deniz Y.



Pharmacodynamics of omalizumab: implications for optimised dosing strategies and clinical efficacy in the treatment of allergic asthma. *Curr Med Res Opin* 2003; 19(6): 491–498

Holgate ST. Asthma and allergy-disorders of civilization? *QJM* 1998; 91(3): 171–184

Holgate ST, Chuchalin AG, Hébert J, Lötvall J, Persson GB, Chung KF, Bousquet J, Kerstjens HA, Fox H, Thirlwell J, Cioppa GD, Omalizumab 011 International Study Group. Efficacy and safety of a recombinant anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab) in severe allergic asthma. *Clin Exp Allergy* 2004; 34(4): 632–638

Holgate ST. How to evaluate a patient's response to anti-IgE. *Eur Respir Rev* 2007; 16(104): 78–84

Holgate ST, Roberts G, Arshad HS, Howarth PH, Davies DE. The role of the airway epithelium and its interaction with environmental factors in asthma pathogenesis. *Proc Am Thorac Soc* 2009; 6(8): 655–659

Hoshino M, Ohtawa J. Effects of adding omalizumab, an anti-immunoglobuline antibody, on airway wall thickening in asthma. *Respiration* 2012; 83(6): 520–528

Humbert M, Beasley R, Ayres J, Slavin R, Hébert J, Bousquet J, Beeh KM, Ramos S, Canonica GW, Hedgecock S, Fox H, Blogg M, Surrey K. Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE. *Allergy* 2005; 60(3): 309–316

Humbert M, Berger W, Rapatz G, Turk F. Add-on omalizumab improves day-to-day symptoms in inadequately controlled severe persistent allergic asthma. *Allergy* 2008; 63(5): 592–596

ISAAC Steering Committee (Writing Committee: Beasley R, Keil U, von Mutius E, Pearce N). Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. *Lancet* 1998; 351(9111): 1225–1232

Ishizaka K, Ishizaka T. Physicochemical properties of reaginic antibody. 1. Association of reaginic activity with an immunoglobulin other than gammaA- or gammaG-globulin. *J Allergy* 1966; 37(3): 169–185

Ivyanskiy I, Sand C, Thomsen SF. Omalizumab for chronic urticaria: a case series and overview of the literature. *Case Rep Dermatol* 2012; 4(1): 19–26

Janeway CA Jr, Travers P, Walport M, Shlomchik MJ. Effector mechanisms in allergic reactions. In: *Immunobiology: The Immune System in Health and Disease*. 5 Auflage. New York, Garland Science 2001

Johansson SG, Bennich H. Immunological studies of an atypical (myeloma) immunoglobulin. *Immunology* 1967; 13(4): 381–394

Johansson SG, Oman H, Nopp A, Pettersson S. The importance of IgE antibody levels in anti-IgE treatment. *Allergy* 2006; 61(10): 1216–1219

Johansson SG, Nopp A, Oman H, Ankerst J, Cardell LO, Grönneberg R, Matsols H, Rudblad S, Strand V, Stålenheim G. The size of the disease relevant IgE antibody fraction in relation to “total-IgE” predicts the efficacy of anti-IgE (Xolair) treatment. *Allergy* 2009; 64(10): 1472–1477

Jones PW. Quality of life measurement in asthma. *Eur Respir J* 1995; 8(6): 885–887

Jones J, Shepherd J, Hartwell D, Harris P, Cooper K, Takeda A, Davidson P. Omalizumab for the treatment of severe persistent allergic asthma. *Health Technol Assess* 2009; 13(Suppl 2): 31–39

Kabesch M. Candidate gene association studies and evidence for gene-by-gene interactions. *Immunol Allergy Clin North Am* 2005; 25(4): 681–708

Katsara M, Donnelly D, Iqbal S, Elliott T, Everard ML. Relationship between exhaled nitric oxide levels and compliance with inhaled corticosteroids in asthmatic children. *Respir Med* 2006; 100(9): 1512–1517

Katz RM, Rafi AW, Do L, Lin M, Mangat R, Azad N, Sender S. Efficacy of omalizumab using extended dose intervals. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 212

Kawakami T, Galli SJ. Regulation of mast-cell and basophil function and survival by IgE. *Nat Rev Immunol* 2002; 2(10): 773–786

Kerzel S, Zemlin M, Rogosch T, Ollert M, Renz H, Klaus G, Maier RF. Plasmapheresis prior to omalizumab administration in a 15-year-old boy with severe asthma and very high IgE levels: sustained effect over 2 years. *Klin Pädiatr* 2011; 223(6): 356–359

Kim DH, Park KY, Kim BJ, Kim MN, Mun SK. Anti-immunoglobulin E in the treatment of refractory atopic dermatitis. *Clin Exp Dermatol* 2013; 38(5): 496–500

Klyucheva M, Beckmann C, von Berg A, Gappa M, Suerbaum C, Berdel D. Omalizumab-Therapie bei Jugendlichen - Ergebnisse einer Anwendungsbeobachtung. *Atemw- Lungenkrkh* 2012; 38(2): 59

Kopp MV, Mayatepek E, Engels E, Brauburger J, Riedinger F, Ihorst G, Wahn U, Kuehr J. Urinary leukotriene E4 levels in children with allergic rhinitis treated with specific immunotherapy and anti-IgE (Omalizumab). *Pediatr Allergy Immunol* 2003; 14(5): 401–404

Kopp MV, Stenglein S, Kamin W, Friedrichs F, von Berg A, Zielen S, Hamelmann E, Wahn U, Kuehr J. Omalizumab (Xolair) in children with seasonal allergic rhinitis: leukotriene release as a potential in vitro parameter to monitor therapeutic effects. *Pediatr Allergy Immunol* 2007; 18(6): 523–527

Kopp MV. Omalizumab: anti-IgE therapy in allergy. *Curr Allergy Asthma Rep* 2011; 11(2): 101–106

Korn S, Haasler I, Fliedner F, Becher G, Strohner P, Staatz A, Taube C, Buhl R. Monitoring free serum IgE in severe asthma patients treated with omalizumab. *Respir Med* 2012a; 106(11): 1494-1500

Korn S, Hübner M, Buhl R. Das schwere allergische Asthma. *Allergologie* 2012b; 35(10): 487-494

Korn S, Hübner M, Hamelmann E, Buhl R. Das Register "Schweres Asthma". *Pneumologie* 2012c; 66(06): 341-344

Kourtis G, Rucco AS, Loconte F, Caiaffa MF, Macchia L. Omalizumab in severe allergic asthma: efficacy assessment by comparison of symptom score and peak expiratory flow values before and after therapy. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2010; 20(5): 451-452

Krämer U, Möllemann A, Behrendt H. Epidemiologie allergischer Erkrankungen bei Kindern. Zeitliche Trends in Deutschland und Diskussion möglicher Ursachen eines Trends. *Bundesgesundhbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz* 2001; 44(7): 633-642

Krathen RA, Hsu S. Failure of omalizumab for treatment of severe adult atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53(2): 338-340

Kulus M, Hébert J, Garcia E, Fowler Taylor A, Fernandez Vidaurre C, Blogg M. Omalizumab in children with inadequately controlled severe allergic (IgE-mediated) asthma. *Curr Med Res Opin* 2010; 26(6): 1285-1293

Lai CK, Beasley R, Crane J, Foliaki S, Shah J, Weiland S, International Study of Asthma and Allergies in Childhood Phase Three Study Group. Global variation in the prevalence and severity of asthma symptoms: phase three of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Thorax* 2009; 64(6): 476-483

Lanier BQ, Corren J, Lumry W, Liu J, Fowler-Taylor A, Gupta N. Omalizumab is effective in the long-term control of severe allergic asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003; 91(2): 154-159

Lanier BQ. Unanswered questions and warnings involving anti-immunoglobulin E therapy based on 2-year observation of clinical experience. *Allergy Asthma Proc* 2005; 26(6): 435-439

Lanier B, Bridges T, Kulus M, Taylor AF, Berhane I, Vidaurre CF. Omalizumab for the treatment of exacerbations in children with inadequately controlled allergic (IgE-mediated) asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124(6): 1210-1216

Laussmann D, Haftenberger M, Langen U, Eis D. Determinants of asthma among children and adolescents in Germany. Results of the German Health and Examination Survey for Children and Adolescents (KiGGS). *Bundesgesundhbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz* 2012; 55(3): 308-317

Ledford DK. Omalizumab: overview of pharmacology and efficacy in asthma. *Expert*

Opin Biol Ther 2009; 9(7): 933–943

Lemanske RF Jr, Nayak A, McAlary M, Everhard F, Fowler-Taylor A, Gupta N. Omalizumab improves asthma-related quality of life in children with allergic asthma. *Pediatrics* 2002; 110(5): e55

Lepenie J. Immunopathologie. In: Bühling KJ, Lepenie J, Witt K Hrsg, Intensivkurs: Allgemeine und spezielle Pathologie. 3.Auflage. München, Urban & Fischer/Elsevier GmbH 2004; 44-52

Lin H, Boesel KM, Griffith DT, Prussin C, Foster B, Romero FA, Townley R, Casale TB. Omalizumab rapidly decreases nasal allergic response and FcεRI on basophils. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113(2): 297–302

Lindemann H, Leupold W. Lungenfunktionsdiagnostik bei Kindern. 2. Auflage. Berlin, Köln, Stuttgart, Kohlhammer 2003; 19-21, 47-48

Lindemann H. Asthma bronchiale. In: Lindemann H, Steiß JO Hrsg, Praxis der pädiatrischen Allergologie und Pneumologie. München, Orlando, Dustri-Verlag Dr. Karl Feistle 2006; 59-71

Lingner H, Schwartz FW, Schultz K. Volkskrankheit Asthma/COPD: Bestandsaufnahme und Perspektiven. Berlin, Heidelberg, New York, Springer 2007

Litonjua AA, Carey VJ, Burge HA, Weiss ST, Gold DR. Parental history and the risk for childhood asthma. Does mother confer more risk than father? *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158(1): 176–181

Locksley RM. Asthma and allergic inflammation. *Cell* 2010; 140(6): 777–783

Loddenkemper R, Gibson GJ, Sibille Y, European Lung Foundation, European Respiratory Society. Lunge und Gesundheit in Europa. Fakten & Zahlen. Lausanne, ERSJ 2004; 16. <http://www.de.european-lung-foundation.org/1050-publikationen.htm> (12.01.2014)

Long AA. Immunomodulators in the treatment of asthma. *Allergy Asthma Proc* 2009; 30(2): 109–119

Lowe P, Tannenbaum S, Gautier A, Massanari M, Panahloo Z. Omalizumab (Xolair) may normalize IgE production rate in patients with moderate-to-severe atopic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123(2): 152

Lowe PJ, Renard D. Omalizumab decreases IgE production in patients with allergic (IgE-mediated) asthma; PKPD analysis of a biomarker, total IgE. *Br J Clin Pharmacol* 2011; 72(2): 306–320

MacGlashan DW Jr, Bochner BS, Adelman DC, Jardieu PM, Togias A, McKenzie-White J, Sterbinsky SA, Hamilton RG, Lichtenstein LM. Down-regulation of Fc(ε)RI expression on human basophils during in vivo treatment of atopic patients with anti-IgE antibody. *J Immunol* 1997; 158(3): 1438–1445

MacGlashan DW Jr. IgE and Fc{epsilon}RI regulation. *Ann N Y Acad Sci* 2005; 1050: 73–88

Mak KK, Ho RC, Day JR. The associations of asthma symptoms with active and passive smoking in Hong Kong adolescents. *Respir Care* 2012; 57(9): 1398-1404

Mallet A, Pacheco Y, Freymond N, Devouassoux G. Evaluation of omalizumab efficiency after sixteen to twenty weeks of treatment in severe persistent asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: A4498

Masoli M, Fabian D, Holt S, Beasley R, Global Initiative for Asthma (GINA) Program. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee Report. *Allergy* 2004; 59(5): 469–478

Massanari M, Milgrom H, Pollard S, Maykut RJ, Kianifard F, Fowler-Taylor A, Geba GP, Zeldin RK. Adding omalizumab to the therapy of adolescents with persistent uncontrolled moderate-severe allergic asthma. *Clin Pediatr* 2009; 48(8): 859–865

Massanari M, Holgate ST, Busse WW, Jimenez P, Kianifard F, Zeldin R. Effect of omalizumab on peripheral blood eosinophilia in allergic asthma. *Respir Med* 2010; 104(2): 188–196

Menzella F, Facciolongo N, Piro R, Formisano D, Roggeri A, Simonazzi A, Castagnetti C, Carbonelli C, Zucchi L. Clinical and pharmacoeconomic aspects of omalizumab: a 4-year follow-up. *Ther Adv Respir Dis* 2012; 6(2): 87–95

Miglino N, Roth M, Tamm M, Borger P. Asthma and COPD - The C/EBP Connection. *Open Respir Med J* 2012; 6: 1–13

Milena Biotec GmbH. Milena QuickLine free IgE. Testanleitung. MQFE/B/2011-05-13. Gießen, Milena Biotec GmbH 2011; 1-12

Milgrom H, Fick RB Jr, Su JQ, Reimann JD, Bush RK, Watrous ML, Metzger WJ. Treatment of allergic asthma with monoclonal anti-IgE antibody. rhuMAb-E25 Study Group. *N Engl J Med* 1999; 341(26): 1966-1973

Milgrom H, Berger W, Nayak A, Gupta N, Pollard S, McAlary M, Taylor AF, Rohane P. Treatment of childhood asthma with anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab). *Pediatrics* 2001; 108(2): E36

Milgrom H, Massanari M, Maykut RJ, Kianifard F, Zeldin R, Geba GP. Addition of omalizumab reduces school absenteeism in children with moderate-severe persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119(1): 150

Miller DP, Tom G, Rasouliyan L, Chipps B. Patient-reported outcomes among omalizumab and salmeterol/fluticasone combination therapy patients. *J Asthma* 2009; 46(2): 179–185

Mitchell EA, Beasley R, Keil U, Montefort S, Odhiambo J, ISAAC Phase Three Study Group. The association between tobacco and the risk of asthma, rhinoconjunctivitis and

eczema in children and adolescents: analyses from Phase Three of the ISAAC programme. *Thorax* 2012; 67(11): 941-949

Moffatt MF, Kabesch M, Liang L, Dixon AL, Strachan D, Heath S, Depner M, von Berg A, Bufe A, Rietschel E, Heinzmann A, Simma B, Frischer T, Willis-Owen SA, Wong KC, Illig T, Vogelberg C, Weiland SK, von Mutius E, Abecasis GR, Farrall M, Gut IG, Lathrop GM, Cookson WO. Genetic variants regulating ORMDL3 expression contribute to the risk of childhood asthma. *Nature* 2007; 448(7152): 470–473

Molimard M, de Blay F, Didier A, Le Gros V. Effectiveness of omalizumab (Xolair) in the first patients treated in real-life practice in France. *Respir Med* 2008; 102(1): 71–76

Nachtigall C, Wirtz M. Test auf Normalverteilung. In: *Wahrscheinlichkeitsrechnung und Interferenzstatistik. Statistische Methoden für Psychologen Teil 2*. 4. Auflage. Weinheim, München, Juventa 2006; 171

Nathan RA, Sorkness CA, Kosinski M, Schatz M, Li JT, Marcus P, Murray JJ, Pendergraft TB. Development of the asthma control test: a survey for assessing asthma control. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113(1): 59–65

Niven R, Chung KF, Panahloo Z, Blogg M, Ayre G. Effectiveness of omalizumab in patients with inadequately controlled severe persistent allergic asthma: an open-label study. *Respir Med* 2008; 102(10): 1371–1378

Noga O, Hanf G, Kunkel G. Immunological and clinical changes in allergic asthmatics following treatment with omalizumab. *Int Arch Allergy Immunol* 2003; 131(1): 46–52

Noga O, Hanf G, Brachmann I, Klucken AC, Kleine-Tebbe J, Rosseau S, Kunkel G, Suttorp N, Seybold J. Effect of omalizumab treatment on peripheral eosinophil and T-lymphocyte function in patients with allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117(6): 1493–1499

Noga O, Hanf G, Kunkel G, Kleine-Tebbe J. Basophil histamine release decreases during omalizumab therapy in allergic asthmatics. *Int Arch Allergy Immunol* 2008; 146(1): 66–70

Nopp A, Johansson SG, Ankerst J, Bylin G, Cardell LO, Grönneberg R, Irander K, Palmqvist M, Oman H. Basophil allergen threshold sensitivity: a useful approach to anti-IgE treatment efficacy evaluation. *Allergy* 2006; 61(3): 298–302

Nopp A, Johansson SG, Ankerst J, Palmqvist M, Oman H. CD-sens and clinical changes during withdrawal of Xolair after 6 years of treatment. *Allergy* 2007; 62(10): 1175–1181

Nopp A, Johansson SG, Adédoyin J, Ankerst J, Palmqvist M, Oman H. After 6 years with Xolair; a 3-year withdrawal follow-up. *Allergy* 2010; 65(1): 56–60

Novartis Pharma GmbH. Xolair® Produktmonografie. Anti-IgE: Die innovative Therapieoption. Nürnberg, Novartis Pharma GmbH 2008; 1–153

Novartis AG, 2012. Pharmaceuticals. [http://www.novartis.com/downloads/newsroom/corporate-fact-sheet/2a\\_Pharmaceuticals\\_DE.pdf](http://www.novartis.com/downloads/newsroom/corporate-fact-sheet/2a_Pharmaceuticals_DE.pdf) (12.01.2014)

Novartis Pharma GmbH, 2012. Novartis Pharma Xolair® Injektionslösung-Fachinformation. <http://www.fachinfo.de/pdf/01/17/011781.pdf> (12.01.2014)

NVL (Nationale VersorgungsLeitlinie), 2005. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Asthma. Langfassung. Version 1.1. 2005, Fassung vom September 2005  
<http://www.versorgungsleitlinien.de/methodik/nvl-archiv/vorversionen-asthma/nvl-asthma-1.aufl-lang-1.1.pdf> (12.01.2014)

NVL (Nationale VersorgungsLeitlinie), 2013. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Asthma. Langfassung. 2. Auflage. Version 5. 2009, zuletzt geändert: August 2013  
<http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/asthma/pdf/nvl-asthma-2.aufl.-lang-5.pdf> (12.01.2014)

Oliver JM, Tarleton CA, Gilmartin L, Archibeque T, Qualls CR, Diehl L, Wilson BS, Schuyler M. Reduced FcεRI-mediated release of asthma-promoting cytokines and chemokines from human basophils during omalizumab therapy. *Int Arch Allergy Immunol* 2010; 151(4): 275–284

Ota T, Aoki-Ota M, Duong BH, Nemazee D. Suppression of IgE B cells and IgE binding to FcεRI by gene therapy with single-chain anti-IgE. *J Immunol* 2009; 182(12): 8110–8117

Paganelli R, Quinti I, D’Offizi GP, Papetti C, Nisini R, Aiuti F. Studies on the in vitro effects of auto-anti-IgE. Inhibition of total and specific serum IgE detection by a human IgG autoantibody to IgE. *J Clin Lab Immunol* 1988; 26(3): 153–157

Paull K, Covar R, Jain N, Gelfand EW, Spahn JD. Do NHLBI lung function criteria apply to children? A cross-sectional evaluation of childhood asthma at National Jewish Medical and Research Center, 1999-2002. *Pediatr Pulmonol* 2005; 39(4): 311–317

Poole JA, Rosenwasser LJ. The role of immunoglobulin E and immune inflammation: implications in allergic rhinitis. *Curr Allergy Asthma Rep* 2005; 5(3): 252–258

Probst M, Gogolka A, Krüll M, Noga O. Auf der Suche nach klinisch relevanten Parametern zur Beurteilung einer erfolgreichen Therapie mit Omalizumab beim allergischen Asthma. *Atemw- Lungenkrkh* 2011; 37(8): 308–315

Prussin C, Griffith DT, Boesel KM, Lin H, Foster B, Casale TB. Omalizumab treatment downregulates dendritic cell FcεRI expression. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112(6): 1147–1154

Qiao SW, Kobayashi K, Johansen FE, Sollid LM, Andersen JT, Milford E, Roopenian DC, Lencer WI, Blumberg RS. Dependence of antibody-mediated presentation of

- antigen on FcRn. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105(27): 9337–9342
- Quinti I, Brozek C, Wood N, Geha RS, Leung DY. Circulating IgG autoantibodies to IgE in atopic syndromes. *J Allergy Clin Immunol* 1986; 77(4): 586–594
- Rabe KF, Vermeire PA, Soriano JB, Maier WC. Clinical management of asthma in 1999: the Asthma Insights and Reality in Europe (AIRE) study. *Eur Respir J* 2000; 16(5): 802–807
- Rachelefsky G. Treating exacerbations of asthma in children: the role of systemic corticosteroids. *Pediatrics* 2003; 112(2): 382–397
- Rafi A, Do LT, Katz R, Sheinkopf LE, Simons CW, Klaustermeyer W. Effects of omalizumab in patients with food allergy. *Allergy Asthma Proc* 2010; 31(1): 76–83
- Rea HH, Scragg R, Jackson R, Beaglehole R, Fenwick J, Sutherland DC. A case-control study of deaths from asthma. *Thorax* 1986; 41(11): 833–839
- Ritter C, Bättig M, Kraemer R, Stadler BM. IgE hidden in immune complexes with anti-IgE autoantibodies in children with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 88(5): 793–801
- Rolinck-Werninghaus C, Hamelmann E, Keil T, Kulig M, Koetz K, Gerstner B, Kuehr J, Zielen S, Schauer U, Kamin W, Von Berg A, Hammermann J, Weinkauff B, Weidinger G, Stenglein S, Wahn U, Omalizumab Rhinitis Study Group. The co-seasonal application of anti-IgE after preseasonal specific immunotherapy decreases ocular and nasal symptom scores and rescue medication use in grass pollen allergic children. *Allergy* 2004; 59(9): 973–979
- Rolinck-Werninghaus C, Keil T, Kopp M, Zielen S, Schauer U, von Berg A, Wahn U, Hamelmann E, Omalizumab Rhinitis Study Group. Specific IgE serum concentration is associated with symptom severity in children with seasonal allergic rhinitis. *Allergy* 2008; 63(10): 1339–1344
- Russell G, Williams DA, Weller P, Price JF. Salmeterol xinafoate in children on high dose inhaled steroids. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1995; 75(5): 423–428
- Sachs L, Hedderich J. Hypothesentest. In: *Angewandte Statistik. Methodensammlung mit R*. Berlin, Heidelberg, Springer 2006; 305–559
- Saini SS, MacGlashan DW Jr, Sterbinsky SA, Togias A, Adelman DC, Lichtenstein LM, Bochner BS. Down-regulation of human basophil IgE and FC epsilon RI alpha surface densities and mediator release by anti-IgE-infusions is reversible in vitro and in vivo. *J Immunol* 1999; 162(9): 5624–5630
- Saini SS, MacGlashan DW Jr. Assessing basophil functional measures during monoclonal anti-IgE therapy. *J Immunol Meth* 2012; 383(1-2): 60–64
- Sanchez J, Ramirez R, Diez S, Sus S, Echenique A, Olivares M, Cardona R. Omalizumab beyond asthma. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2012; 40(5): 306–315



Sands MF, Blume JW, Schwartz SA. Successful treatment of 3 patients with recurrent idiopathic angioedema with omalizumab. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120(4): 979-981

Savage JH, Courneya JP, Sterba PM, MacGlashan DW, Saini SS, Wood RA. Kinetics of mast cell, basophil, and oral food challenge responses in omalizumab-treated adults with peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 130(5): 1123–1129.e2

Schatz M, Sorkness CA, Li JT, Marcus P, Murray JJ, Nathan RA, Kosinski M, Pendergraft TB, Jhingran P. Asthma Control Test: reliability, validity, and responsiveness in patients not previously followed by asthma specialists. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117(3): 549–556

Schlaud M, Atzpodien K, Thierfelder W. Allergische Erkrankungen. Ergebnisse aus dem Kinder - und Jugendgesundheitssurvey (KiGGS). *Bundesgesundhbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz* 2007; 50(5-6): 701–710

Schumann C, Kropf C, Wibmer T, Rüdiger S, Stoiber KM, Thielen A, Rottbauer W, Kroegel C. Omalizumab in patients with severe asthma: the XCLUSIVE study. *Clin Respir J* 2012; 6(4): 215–227

Schut C, Weik U, Tews N, Gieler U, Deinzer R, Kupfer J. Psychophysiological effects of stress management in patients with atopic dermatitis: a randomized controlled trial. *Acta Derm Venereol* 2013; 93(1): 57–61

Sheinkopf LE, Rafi AW, Do LT, Katz RM, Klaustermeyer WB. Efficacy of omalizumab in the treatment of atopic dermatitis: a pilot study. *Allergy Asthma Proc* 2008; 29(5): 530–537

Siemens Healthcare Diagnostics. ADVIA Centaur Testanleitung. Gesamt-IgE. 111814 Rev. K. Siemens Healthcare Diagnostics Inc 2008; 1-12

Sitzmann FC. Erkrankungen der Atemwege und der Lunge. Asthma bronchiale. In: *Duale Reihe Pädiatrie*. 3.Auflage. Stuttgart, Thieme 2007; 320-325

Slavin RG, Ferioli C, Tannenbaum SJ, Martin C, Blogg M, Lowe PJ. Asthma symptom re-emergence after omalizumab withdrawal correlates well with increasing IgE and decreasing pharmacokinetic concentrations. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123(1): 107–113.e3

Smith H. Lungenfunktionsprüfung mittels Ganzkörperplethysmographie. In: Rühle KH Hrsg, Wissensakademie Lunge. *Spezielle Lungenfunktionsprüfung*. München, Dustri-Verlag Dr. Karl Feistle 2013

Solèr M, Matz J, Townley R, Buhl R, O'Brien J, Fox H, Thirlwell J, Gupta N, Della Cioppa G. The anti-IgE antibody omalizumab reduces exacerbations and steroid requirement in allergic asthmatics. *Eur Respir J* 2001; 18(2): 254–261

Stedman K, Lee K, Hunter S, Rivoire B, McCall C, Wassom D. Measurement of canine IgE using the alpha chain of the human high affinity IgE receptor. *Vet Immunol*

Immunopathol 2001; 78(3-4): 349–355

Steiß JO, Lindemann H. Pathophysiologische und diagnostische Prinzipien bei Allergien. In: Praxis der pädiatrischen Allergologie und Pneumologie. München, Orlando, Dustri-Verlag Dr. Karl Feistle 2006; 1-12

Steiß JO, Lindemann H. Asthma bronchiale bei Kindern: Ursachen - Zusammenhänge - Prävention. In: Lingner H, Schultz K, Schwartz FW Hrsg, Volkskrankheit Asthma /COPD. Berlin, Heidelberg, New York, Springer 2007; 79-91

Steiss JO, Strohn P, Zimmer KP, Lindemann H. Reduction of the total IgE level by omalizumab in children and adolescents. J Asthma 2008; 45(3): 233–236

Steiß JO, Lindemann H. Asthma und Allergien. In: Bitzer EM, Walter U, Lingner H, Schwartz FW Hrsg, Kindergesundheit stärken. Berlin, Heidelberg, Springer 2009; 114–121

Steiß JO, Schmidt A, Lindemann H, Rudloff S, Staatz A, Strohn P, Becher G. Therapiemonitoring von Omalizumab im Kindes- und Jugendalter. Allergologie 2010; 33(10): 421–428

Steiss JO, Schmidt A, Nährlich L, Zimmer KP, Rudloff S. Immunoglobulin E monitoring and reduction of omalizumab therapy in children and adolescents. Allergy Asthma Proc 2012; 33(1): 77–81

Steiß JO, Lindemann H, Brosig B, Zimmer KP. Wichtige Aspekte bei der Betreuung chronisch kranker Kinder und Jugendlicher am Beispiel des Asthma bronchiale. Dtsch Med Wochenschr 2013; 138: 2613-2618

Stock P, Schwarz C, Parasher K. Biologika in der pädiatrischen Allergologie, Anti -IgE und Anti-IL-5. Allergologie 2011; 11(4): 199–204

Stone KD, Prussin C, Metcalfe DD. IgE, mast cells, basophils and eosinophils. J Allergy Clin Immunol 2010; 125(2 Suppl. 2): 73– 80

Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. BMJ 1989; 299(6710): 1259-1260

Streck MR, Tole J, Gandhi RK, Loun TM, Stewart CW, Lew DB. Omalizumab downregulates the expression of CD23 (FceRII) on Human Bronchial Smooth Muscle Cells (HBSMC) in vitro. J Allergy Clin Immunol 2006; 117(2): 9

Strohn P, BecherConsult GmbH, Invitek Gesellschaft für Biotechnik&Biodesign mbH, LIMETEC Biotechnologies GmbH, STRATEC Biomedical Systems AG, Charité-Universitätsmedizin Berlin, Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH. Konzeption für den Strategiewettbewerb "BioPharma" des BMBF: Der Recovery-Elisa-eine neue Plattform der Therapieoptimierung und der personalisierten Medizin von Therapieantikörpern. Berlin-Bruch, BioTez 2008; 1-45

Strohn P, Sarrach D, Reich JG, Becher G, Staatz A, Schäfer A, Steiß JO, Häupl T.

The Recovery-ELISA – A novel assay technique for the therapy control of therapeutic antibodies. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181: A5674

Strohner P, Staatz A, Sarrach D, Steiss JO, Becher G. The recoveryELISA - a newly developed immunoassay for measurement of therapeutic antibodies and the target antigen during antibody therapy. *Clin Chem Lab Med* 2012; 50(7): 1263–1269

Strohner P, Korn S, Buhl R, Becher G. The recovery-ELISA-a novel assay technique to monitor therapy with humanized antibodies: the example of omalizumab. *J Immunoassay Immunochem* 2013; 34(1): 83–93

Suissa S, Ernst P, Benayoun S, Baltzan M, Cai B. Low-dose inhaled corticosteroids and the prevention of death from asthma. *N Engl J Med* 2000; 343(5): 332–336

Taube C. Difficult and severe asthma in adults: definition, diagnosis and treatment. *Dtsch Med Wochenschr* 2012; 137(12): 585–591

Thomas M. Allergic rhinitis: evidence for impact on asthma. *BMC Pulm Med* 2006; 6 (Suppl. 1): 4

Toyoshima M, Chida K, Sato M, Suda T. Anti-IgE monoclonal antibody, omalizumab, is useful for the management of various phenotypes of severe asthma. *J Respir Crit Care Med* 2012; 185(1): A4237

Tzortzaki EG, Georgiou A, Kampas D, Lemessios M, Markatos M, Adamidi T, Samara K, Skoula G, Damianaki A, Schiza S, Tzanakis N, Siafakas NM. Long-term omalizumab treatment in severe allergic asthma: the South-Eastern Mediterranean “real-life” experience. *Pulm Pharmacol Ther* 2012; 25(1): 77–82

Valdesoiro-Navarette L, Bosque-García M, Larramona-Carrera H, Asensio O, Grau R, Costa i Colomer J. Effectiveness of omalizumab in children with severe asthma. *Allergy* 2011; 66(Suppl.94): 364

van Nooten F, Stern S, Braunstahl GJ, Thompson C, Groot M, Brown RE. Cost-effectiveness of omalizumab for uncontrolled allergic asthma in the Netherlands. *J Med Econ* 2013; 16(3): 342–348

Velling P, Skowasch D, Pabst S, Jansen E, Tuleta I, Grohé C. Improvement of quality of life in patients with concomitant allergic asthma and atopic dermatitis: one year follow-up of omalizumab therapy. *Eur J Med Res* 2011; 16(9): 407–410

Verberne AA, Frost C, Duiverman EJ, Grol MH, Kerrebijn KF. Addition of salmeterol versus doubling the dose of beclomethasone in children with asthma. The Dutch Asthma Study Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158(1): 213–219

Victor A, Elsäßer A, Hommel G, Blettner M. Wie bewertet man die p-Wert-Flut? Hinweise zum Umgang mit dem multiplen Testen – Teil 10 der Serie zur Bewertung wissenschaftlicher Publikationen. *Dtsch Ärztebl* 2010; 107(4): 50–56

Vignola AM, Humbert M, Bousquet J, Boulet LP, Hedecock S, Blogg M, Fox H,

Surrey K. Efficacy and tolerability of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in patients with concomitant allergic asthma and persistent allergic rhinitis: SOLAR. *Allergy* 2004; 59(7): 709–717

von Mutius E. Epidemiologie des Asthma bronchiale. *Monatsschr Kinderheilkd* 2001; 149(2): 86–93

Wahn U, Martin C, Freeman P, Blogg M, Jimenez P. Relationship between pretreatment specific IgE and the response to omalizumab therapy. *Allergy* 2009; 64(12): 1780–1787

Weeks I, Beheshti I, McCapra F, Campbell AK, Woodhead JS. Acridinium esters as high-specific-activity labels in immunoassay. *Clin Chem* 1983; 29(8): 1474–1479

Wei B, Zhang H, Li L, Li M, Shang Y. T helper 17 cells and regulatory T-cell imbalance in paediatric patients with asthma. *J Int Med Res* 2011; 39(4): 1293–1305

WHO (World Health Organisation), Bousquet J, Khaltaev N. Global surveillance, prevention and control of chronic respiratory diseases. A comprehensive approach. Switzerland, WHO Press 2007; 15–20. <http://www.who.int/gard/publications/GARD%20Book%202007.pdf> (12.01.2014)

Wieczorek D, Kapp A, Wedi B. Omalizumab in der Behandlung unterschiedlicher Urtikariasubtypen. *Allergo J* 2011; 20(5): 244

Wijesinghe M, Weatherall M, Perrin K, Crane J, Beasley R. International trends in asthma mortality rates in the 5- to 34-year age group: a call for closer surveillance. *Chest* 2009; 135(4): 1045–1049

Woodhead JS, Weeks I. Magic Lite design and development. *J Biolumin Chemilumin* 1989; 4(1): 611–614

Yildiz I. Therapieversuch eines schweren allergischen Asthma bronchiale bei einer heranwachsenden Patientin – außerhalb der aktuellen Indikationsgrenzen mit dem anti-IgE-Antikörper Omalizumab. *Atemw- Lungenkrkh* 2010; 36(2): 64

Zaidi AK, Saini SS, MacGlashan DW Jr. Regulation of Syk kinase and FcRbeta expression in human basophils during treatment with omalizumab. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125(4): 902–908.e7

Zielen S, Lieb A, De La Motte S, Wagner F, de Monchy J, Fuhr R, Munzu C, Koehne-Voss S, Rivière GJ, Kaiser G, Erpenbeck VJ. Omalizumab protects against allergen-induced bronchoconstriction in allergic (immunoglobulin E-mediated) asthma. *Int Arch Allergy Immunol* 2013; 106(1): 102–110

## 10. Anhang

Nr.	Gießen Gesamt-IgE	Berlin Gesamt-IgE	Nr.	Gießen Gesamt-IgE	Berlin Gesamt-IgE
1	203,8	243,0	8	771,9	858,2
1	229,3	276,3	8	521,8	759,6
2	768,7	770,3	8	624,2	651,8
2	1147,0	1322,7	8	597,3	721,9
2	811,5	1045,9	9	432,1	471,7
4	18,6	22,0	9	454,3	455,4
4	28,0	30,3	10	115,8	142,2
4	28,0	31,1	10	102,9	107,1
5	1247,0	1448,4	10	145,1	137,2
5	986,9	1163,3	10	144,5	167,8
5	616,0	834,8	11	342,9	305,9
6	68,8	73,4	11	159,2	195,8
6	90,3	91,3	11	220,1	255,9
7	1220,0	1168,1	11	312,0	326,3
8	1741,0	1310,8	12	166,2	179,4
8	1368,0	1137,1	12	133,3	162,8
8	448,0	521,7	12	197,0	232,5
8	594,8	669,9	12	324,7	307,1

**Tab. 18:** Gegenüberstellung der Daten (IU/ml) des ADVIA Centaur® Gesamt-IgE-Tests Gießen und des ADVIA Centaur™ Chemilumineszenz Systems Berlin

Nr.	ADVIA Gesamt- IgE (IU/ml)	recovery ELISA: freies IgE (IU/ml)	recovery ELISA: freies IgE (ng/ml)	Omalizumab (µg/ml)	Recovery- Wert rec*	IgE-Neutra- lisierungs- grad**
1	384,5	14,0	33,0	> 140	< 3 %	> 97 %
1	412,8	13,0	31,0	> 140	< 3 %	> 97 %
1	444,4	16,0	38,0	> 140	< 3 %	> 97 %
1	481,6	18,0	43,0	130,0	< 3 %	> 97 %
1	339,8	16,0	38,0	> 140	< 3 %	> 97 %
1	279,8	11,0	26,0	95,0	< 3 %	> 97 %
1	203,8	9,0	21,0	87,0	< 3 %	> 97 %
1	229,3	7,0	16,5	98,0	< 3 %	> 97 %
1	221,4	8,0	19,0	65,0	< 3 %	> 97 %
1	194,1	6,0	14,0	48,0	< 3 %	> 97 %
2	629,6	399,0	950,0	> 140	< 3 %	> 97 %
2	719,3	404,0	962,0	> 140	< 3 %	> 97 %
2	714,9	33,0	79,0	> 140	< 3 %	> 97 %
2	768,7	33,0	79,0	> 140	< 3 %	> 97 %
2	1160,0	83,0	198,0	84,0	< 3 %	> 97 %
2	1147,0	83,0	198,0	> 140	< 3 %	> 97 %
2	811,5	47,0	111,0	68,0	< 3 %	> 97 %
4	179,2	153,0	364,0	Therapiebeginn		
4	136,0	7,0	17,0	26,0	< 3 %	> 97 %

# Anhang

4	92,1	4,0	10,0	30,0	< 3 %	> 97 %
4	75,3	3,0	7,0	31,0	< 3 %	> 97 %
4	34,8	1,0	< 2,4	41,0	< 3 %	> 97 %
4	24,8	1,0	< 2,4	44,0	< 3 %	> 97 %
4	19,0	1,0	< 2,4	43,0	< 3 %	> 97 %
4	18,6	1,0	< 2,4	56,0	< 3 %	> 97 %
4	28,0	1,0	3,0	8,0	5 %	95 %
4	28,0	2,0	5,0	4,0	9 %	91 %
5	902,7	38,0	90,0	94,0	< 3 %	> 97 %
5	792,0	24,0	57,0	> 80	< 3 %	> 97 %
5	873,9	25,0	59,0	> 80	< 3 %	> 97 %
5	913,7	30,0	72,0	> 80	< 3 %	> 97 %
5	1247,0	122,0	289,0	23,0	< 3 %	> 97 %
5	938,5	39,0	93,0	> 80	< 3 %	> 97 %
5	986,9	96,0	229,0	22,0	< 3 %	> 97 %
5	615,8	37,0	88,0	37,0	< 3 %	> 97 %
5	351,4	17,0	40,0	53,0	< 3 %	> 97 %
5	364,2	22,0	52,0	45,0	< 3 %	> 97 %
5	317,4	15,0	36,0	48,0	< 3 %	> 97 %
6	302,8	10,0	24,0	102	< 3 %	> 97 %
6	327,5	12	29	79	< 3 %	> 97 %
6	351,3	16,0	38,0	65,0	< 3 %	> 97 %
6	372,2	15,0	36	56	< 3 %	> 97 %
6	337,0	16,0	38,0	64,0	< 3 %	> 97 %
6	338,9	14	33	65	< 3 %	> 97 %
6	308,8	14,0	33,0	52,0	< 3 %	> 97 %
6	267,3	14,0	33,0	67,0	< 3 %	> 97 %
6	203,1	6,0	14,0	118,0	< 3 %	> 97 %
6	192,6	10,0	24,0	47,0	< 3 %	> 97 %
6	138,7	3,0	7,0	108,0	< 3 %	> 97 %
6	147,1	6,0	14,0	66,0	< 3 %	> 97 %
6	160,7	8,0	19,0	47,0	< 3 %	> 97 %
6	178,4	15,0	36,0	27,0	3 %	97 %
6	162,3	9,0	21,0	40,0	< 3 %	> 97 %
6	128,2	7,0	17,0	45,0	< 3 %	> 97 %
6	116,8	7,0	17,0	36,0	< 3 %	> 97 %
6	89,6	6,0	14,0	33,0	< 3 %	> 97 %
6	112,5	8,0	19,0	33,0	< 3 %	> 97 %
6	104,2	6,0	14,0	47,0	< 3 %	> 97 %
6	94,7	5,0	12,0	65,0	< 3 %	> 97 %
6	97,2	5,0	12,0	56,0	< 3 %	> 97 %
6	107,3	6,0	14,0	50,0	< 3 %	> 97 %
6	108,0	7,0	17,0	40,0	< 3 %	> 97 %
6	89,0	4,0	10,0	34,0	< 3 %	> 97 %
6	68,8	4,0	9,0	20,0	< 3 %	> 97 %
6	90,3	3,0	8,0	40,0	< 3 %	> 97 %
6	68,6	4,0	10,0	16,0	< 3 %	> 97 %
6	81,0	5,0	11,0	22,0	< 3 %	> 97 %

# Anhang

6	79,0	7,0	17,0	21,0	4 %	96 %
6	63,8	3,0	6,0	23,0	< 3 %	> 97 %
7	2210	> 1050	> 2500	Therapiebeginn		
7	865,5	55,0	131,0	45,0	< 3 %	> 97 %
7	675,5	42,0	100,0	> 140	< 3 %	> 97 %
7	668,8	33,0	79,0	> 140	< 3 %	> 97 %
7	588,2	21,0	50,0	> 140	< 3 %	> 97 %
7	515,9	19,0	45,0	> 140	< 3 %	> 97 %
7	528,8	22,0	52,0	> 140	< 3 %	> 97 %
7	536,5	23,0	55,0	> 140	< 3 %	> 97 %
7	500,8	22,0	52,0	> 140	< 3 %	> 97 %
7	415,8	19,0	45,0	> 140	< 3 %	> 97 %
7	380,5	22,0	52,0	138,0	< 3 %	> 97 %
7	373,3	20,0	48,0	> 140	< 3 %	> 97 %
7	546,9	50,0	119,0	57,0	< 3 %	> 97 %
7	359,6	29,0	69,0	83,0	< 3 %	> 97 %
7	321,4	20,0	48,0	90,0	< 3 %	> 97 %
7	381,0	27,0	64,0	77,0	< 3 %	> 97 %
7	335,3	27,0	64,0	60,0	< 3 %	> 97 %
7	342,7	19,0	45,0	103,0	< 3 %	> 97 %
7	402,1	32,0	76,0	61,0	< 3 %	> 97 %
7	354,1	32,0	76,0	54,0	< 3 %	> 97 %
7	333,1	28,0	67,0	61,0	< 3 %	> 97 %
7	273,0	22,0	52,0	80,0	< 3 %	> 97 %
7	308,9	21,0	50,0	71,0	< 3 %	> 97 %
8	1741,0	1753,0	4174,0	Vorwert		
8	1976,0	1850,0	4405,0	Therapiebeginn		
8	1368,0	85,0	202,0	45,0	< 3 %	> 97 %
8	1046,0	45,0	107,0	224,0	< 3 %	> 97 %
8	609,1	35,0	83,0	111,0	< 3 %	> 97 %
8	626,4	36,0	86,0	62,0	< 3 %	> 97 %
8	541,8	28,0	67,0	119,0	< 3 %	> 97 %
8	448,0	24,0	57,0	94,0	< 3 %	> 97 %
8	594,8	47,0	112,0	35,0	< 3 %	> 97 %
8	771,9	79,0	188,0	21,0	< 3 %	> 97 %
8	521,8	64,0	152,0	23,0	< 3 %	> 97 %
8	624,2	44,0	105,0	32,0	< 3 %	> 97 %
8	597,3	60,0	142,0	31,0	< 3 %	> 97 %
8	511,4	168,0	400,0	3,0	15 %	85 %
9	1204,0	86,0	205,0	Therapiebeginn		
9	767,8	33,0	79,0	> 140	< 3 %	> 97 %
9	583,7	21,0	50,0	> 140	< 3 %	> 97 %
9	513,4	27,0	64,0	> 140	< 3 %	> 97 %
9	496,4	19,0	45,0	> 140	< 3 %	> 97 %
9	549,0	29,0	69,0	> 140	< 3 %	> 97 %
9	368,6	19,0	45,0	125,0	< 3 %	> 97 %
9	425,9	25,0	60,0	125,0	< 3 %	> 97 %
9	432,1	22,0	52,0	> 140	< 3 %	> 97 %

9	454,3	15,0	36,0	139,0	< 3 %	> 97 %
9	490,5	28,0	67	75	< 3 %	> 97 %
10	164,6	158,0	376,0	Therapiebeginn		
10	245,9	23,0	55,0	27,0	< 3 %	> 97 %
10	228,8	21,0	50,0	27,0	4 %	96 %
10	214,3	20,0	48,0	25,0	4 %	96 %
10	193,1	15,0	36,0	29,0	3 %	97 %
10	166,2	10,0	24,0	41,0	< 3 %	> 97 %
10	115,8	8,0	19,0	23,0	< 3 %	> 97 %
10	97,4	5,0	12,0	20,0	< 3 %	> 97 %
10	102,4	5,0	12,0	23,0	< 3 %	> 97 %
10	102,9	6,0	14,0	15,0	< 3 %	> 97 %
10	145,1	18,0	43,0	8,0	5 %	95 %
10	144,5	14,0	33,0	9,0	4 %	96 %
10	139,9	11,0	26,0	11,0	3 %	97 %
10	235,6	49,0	117,0	4,0	11 %	89 %
10	245,3	48,0	114,0	3,0	10 %	90 %
10	220,9	42,0	100,0	4,0	10 %	90 %
10	176,6	20,0	48,0	8,0	5 %	95 %
11	418,9	66,0	157,0	Therapiebeginn		
11	501,0	22,0	53,0	39,0	< 3 %	> 97 %
11	348,3	16,0	38,0	61,0	< 3 %	> 97 %
11	491,3	24,0	57,0	47,0	< 3 %	> 97 %
11	342,9	13,0	31,0	46,0	< 3 %	> 97 %
11	159,2	6,0	13,0	48,0	< 3 %	> 97 %
11	312,0	111,0	265,0	2,0	19 %	91 %
12	314,2	21,0	50,0	19,0	< 3 %	> 97 %
12	244,7	13,0	31,0	24,0	< 3 %	> 97 %
12	210,7	8,0	19,0	52,0	< 3 %	> 97 %
12	234,6	9,0	21,0	35,0	< 3 %	> 97 %
12	183,0	5,0	12,0	48,0	< 3 %	> 97 %
12	291,5	14,0	33,0	51,0	< 3 %	> 97 %
12	395,9	13,0	31,0	78,0	< 3 %	> 97 %
12	166,2	6,0	14,0	88,0	< 3 %	> 97 %
12	133,3	3,0	8,0	79,0	< 3 %	> 97 %
12	324,7	47,0	113,0	5,0	7 %	93 %
13	3979,3	724,0	1724,0	Therapiebeginn		
13	806,1	36,0	86,0	> 80	< 3 %	> 97 %
13	862,7	59,0	141,0	23,0	< 3 %	> 97 %

\*Es handelt sich um die IgE-Wiederfindung im *recoveryELISA*®.

\*\*Der IgE-Neutralisierungsgrad errechnet sich aus der Differenz des Recovery-Werts rec zu 100 %. Dieser Wert bezieht sich auf die Serumprobe und gibt an, wie viel Prozent IgE durch den therapeutischen Antikörper zum Zeitpunkt der Blutabnahme gebunden war.

**Tab. 19:** Gegenüberstellung der Messwerte des *recoveryELISA*® und *ADVIA Centaur*® Gesamt-IgE-Tests aus einer Serumprobe in absteigender chronologischen Reihenfolge (Legende: weiß: *recoveryELISA*® Forschungsassay; blau: *recoveryELISA*® IgE/Omalizumab (RIO) kommerziell erhältlich; –: Omalizumab-Reduktion)



## 11. Publikationsverzeichnis

### Originalarbeiten:

Steiß JO, **Schmidt A**, Lindemann H, Rudloff S, Staatz A, Strohn P, Becher G, Nährlich L, Zimmer KP. Therapiemonitoring von Omalizumab im Kindes- und Jugendalter. Allergologie 2010; 33(10): 421-428; Nachdruck in Atemw- Lungenkrkh 2011; 37(4): 131-138

Steiß JO, **Schmidt A**, Nährlich L, Zimmer KP, Rudloff S. Immunglobulin E monitoring and reduction of Omalizumab therapy in children and adolescents. Allergy Asthma Proc 2012; 33(1): 77-81

**Schmidt A**, Greuter T, Möller A, Steiß JO. Effektivität und Praktikabilität einer internetbasierten Asthma-Nachschulung im Kindes- und Jugendalter. Pneumologie Online Publikation Dez. 2013; DOI: 10.1055/s-0033-1358921; Pneumologie 2014; 68(04): 259 - 265

### Postervortrag:

Steiß JO, **Schmidt A**, Rückes-Nilges C, Bagheri A, Nährlich L. Therapiemonitoring von Omalizumab bei Kindern und Jugendlichen. 33. Jahrestagung der Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie, Graz: 31.03.2011 - 02.04.2011

**Schmidt A**, Staatz A, Strohn P, Becher G, Nährlich L, Rudloff S, Steiß JO. Therapiemonitoring von Omalizumab bei Kindern und Jugendlichen mittels ADVIA Centaur® Sandwich-Immunoassay. Deutscher Allergiekongress, Kurhaus Wiesbaden: 08.09.2011 - 10.09.2011

**Schmidt A**, Steiß JO. Reduktion der IgE-Produktion durch Omalizumab im Kindes- und Jugendalter. 34. Jahrestagung der Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie, Köln: 29.02.2012 - 03.03.2012

Steiß JO, **Schmidt A**, Rudloff S. Therapiemonitoring von Omalizumab bei Kindern und Jugendlichen: Erfahrungen mit dem MileniaQuickLine free IgE-Immunoassay. 8. Deutscher Allergiekongress, Bochum: 5. 09.2013 - 07.09.2013

**Schmidt A**, Greuter T, Möller A, Steiß JO. Lernspiele als effektive Nachschulungsmaßnahme bei Asthma bronchiale? 8. Deutscher Allergiekongress, Bochum: 5.09.2013 - 07.09.2013

**Abstracts:**

Steiß JO, **Schmidt A**, Rückes-Nilges C, Bagheri A, Nährlich L. Therapiemonitoring von Omalizumab bei Kindern und Jugendlichen. Atemw- Lungenkrkh 2011; 37(3): 106

**Schmidt A**, Staatz A, Strohner P, Becher G, Nährlich L, Rudloff S, Steiß JO. Therapiemonitoring von Omalizumab bei Kindern und Jugendlichen mittels ADVIA Centaur® Sandwich-Immunoassay. Allergo J 2011; S1: 49

**Schmidt A**, Steiß JO. Reduktion der IgE-Produktion durch Omalizumab im Kindes- und Jugendalter. Atemw- Lungenkrkh 2012; 38(2): 59

**Schmidt A**, Greuter T, Möller A, Steiß JO. Lernspiele als effektive Nachschulungsmaßnahme bei Asthma bronchiale? Allergo J 2013; 22(6): 389-390

Steiß JO, **Schmidt A**, Rudloff S. Therapiemonitoring von Omalizumab bei Kindern und Jugendlichen: Erfahrungen mit dem MileniaQuickLine free IgE-Immunoassay. Allergo J 2013; 22(6): 416-417

## **12. Erklärung zur Dissertation**

„Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nichtveröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten sowie ethische, datenschutzrechtliche und tierschutzrechtliche Grundsätze befolgt. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, oder habe diese nachstehend spezifiziert. Die vorgelegte Arbeit wurde weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt und indirekt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.“

Ort, Datum \_\_\_\_\_

Unterschrift: \_\_\_\_\_

### 13. Danksagung

An erster Stelle möchte ich mich bei meinem Betreuer Priv. Doz. Dr. med. Jens-Oliver Steiß für die Überlassung des Themas und das Vertrauen bedanken, das er mir damit entgegengebracht hat. Insbesondere danke ich für die engagierte, konstruktive und hervorragende wissenschaftliche Betreuung sowie für zahlreiche wertvolle Ratschläge, die maßgeblich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben. Ich bedanke mich für den großen persönlichen Einsatz, mit dem ich auf fachlicher Ebene gefordert und gefördert wurde und der mir die ersten Schritte in die wissenschaftliche Welt ermöglicht hat.

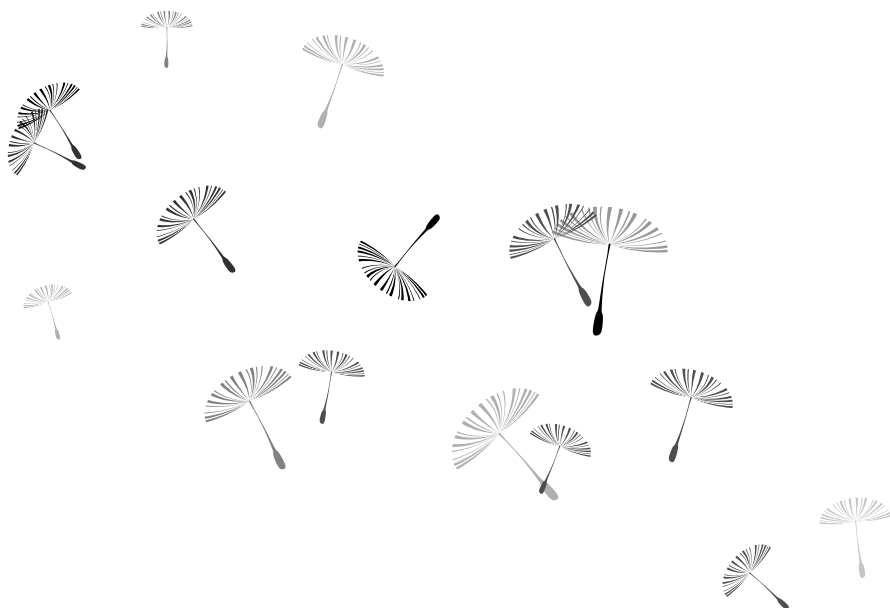
Ein besonderer Dank gilt dem Team der Lungenfunktionsambulanz der Kinderklinik der Justus-Liebig-Universität Gießen. Insbesondere Frau Heike Hinkelthein, Frau Monika Johnson und Herrn Dipl. Ing. Holger Keller danke ich für ihre Hilfestellung, ihr Engagement und die freundliche, positive Arbeitsatmosphäre.

Zudem danke ich allen Patienten, die an der Studie teilgenommen haben und damit maßgeblich zur Entstehung der Dissertation beigetragen haben.

Außerdem bedanke ich mich bei meiner ehemaligen Deutschlehrerin Frau Manuela Lieber für das engagierte Korrekturlesen meiner Dissertation.

Ganz besonders möchte ich mich bei meinen Eltern Marianne Bötzel-Schmidt und Erich Schmidt sowie meiner Schwester Antonia Molter für die finanzielle und mentale Unterstützung während meines Studiums und der Doktorarbeit bedanken, ohne die diese Arbeit nicht zustande gekommen wäre. Auch in schwierigen Zeiten hat mir meine Familie den Rücken frei gehalten und mir mit Geduld, Verständnis und Liebe zur Seite gestanden. Dafür danke ich von Herzen.

Zuletzt bedanke ich mich bei meinen Freunden, die mir während meines Studiums und meiner Dissertation immer Rückhalt gegeben haben.



*édition scientifique*  
**VVB LAUFERSWEILER VERLAG**

VVB LAUFERSWEILER VERLAG  
STAUFENBERGRING 15  
D-35396 GIESSEN

Tel: 0641-5599888 Fax: -5599890  
redaktion@doktorverlag.de  
www.doktorverlag.de

ISBN: 978-3-8359-6312-2



9 78 3 8359 6312 2